Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Stand: 12.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Erweitertes Tabellenverzeichnis **9**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 19
4.2 Methodik 41
4.2.1 Fragestellung 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 43
4.2.3 Informationsbeschaffung 46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 52
4.2.5.3 Meta-Analysen 62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 93
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT 94
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 100
4.3.1.3.1.3 Gesamtansprechrate – RCT 104
4.3.1.3.1.4 Skelettassoziierte Ereignisse – RCT 109

4.3.1.3.1.5 FKSI-DRS – RCT ... 117
4.3.1.3.1.6 EQ-VAS – RCT ... 123
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 127
4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 142
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 150
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT ... 152
4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 172
4.3.1.3.2.3 Gesamtansprechrate – RCT ... 191
4.3.1.3.2.4 Skelettassoziierte Ereignisse – RCT ... 202
4.3.1.3.2.5 FKSI-DRS – RCT ... 233
4.3.1.3.2.6 EQ-VAS – RCT ... 245
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 252
4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 275
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 303
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 313
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 313
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 313
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 314
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 314
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 314
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 317
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 318
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 318
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 319
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 319
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 321
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 321
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 322
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 322
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 323
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 343
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 343
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 343
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 343

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 344
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 344
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 345
4.7 Referenzliste 346
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 353
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 358
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 361
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 362
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 372
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 389
Anhang 4-G : Übersicht Unerwünschte Ereignisse 406
Anhang 4-H : Übersicht Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 435
Anhang 4-I : Übersicht Unerwünschte Ereignisse welche zum Therapieabbruch führten 444

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib ... 76
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-8: Anzahl der unter Behandlung stehenden Patienten in der Studie METEOR ... 86
Tabelle 4-9: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika ... 89
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie METEOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Gesamtüberlebens ... 94
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-14: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens ... 100
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Progressionsfreie Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-17: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Gesamtansprechrate ... 104
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamtansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Skelettassoziierte Ereignisse ... 110
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skelettassoziierte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Skelettassoziierte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 112
Tabelle 4-24: Operationalisierung von FKSI-DRS ... 117
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-DRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-26: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung des MMRM) – ITT-Population ... 120
Tabelle 4-27: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung der Ereigniszeitanalyse) – ITT-Population ... 121
Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-VAS ... 123
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population (Auswertung des MMRM[a]) ... 126
Tabelle 4-31: Operationalisierung der UE ... 128
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) ... 130
Tabelle 4-34: Ergebnisse für spezifische UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse) ... 131
Tabelle 4-35: Ergebnisse für spezifische UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse) ... 132
Tabelle 4-36: Ergebnisse für spezifische UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) ... 133
Tabelle 4-37: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen ... 139
Tabelle 4-38: Ergebnisse für UE (Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) ... 140
Tabelle 4-39: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 143
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-41: Ergebnisse für FKSI-19 und FKSI-15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung des MMRM) – ITT-Population ... 147
Tabelle 4-42: Ergebnisse für FKSI-19 und FKSI-15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung der Ereigniszeitanalyse) – ITT-Population ... 148
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population ... 152
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population ... 158

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 164
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 22. Mai 2015) – PITT-Population 172
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Sensitivitätsanalyse ITT-Population 178
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Gesamtansprechrate (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 191
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 202
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 204
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 206
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 208
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 210
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 212
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 214
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 216
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 218
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 220
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 222
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 224
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 226
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 228
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 230
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=3 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 233

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=4 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 235
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 237
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 239
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 241
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für EQ-VAS (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 245
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für EQ-VAS (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 247
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für EQ-VAS (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 249
Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Safety-Population 252
Tabelle 4-73: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – Safety-Population 254
Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – Safety-Population 256
Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Safety-Population 258
Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – Safety-Population 260
Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – Safety-Population 262
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Safety-Population 264
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – Safety-Population 266
Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – Safety-Population 268
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 275
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=4 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 277
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 279
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 281

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 283
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=4 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 289
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 291
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für FKSI-15 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population 293
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für FKSI-15 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population 295
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für FKSI-15 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population 297
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 314
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 315
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 315
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 315
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 316
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 318
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 318
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 319
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 320
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 343
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METEOR 373
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METEOR 390
Tabelle 4-103 (Anhang): UE in der METEOR-Studie differenziert nach SOC und PT und Schweregrad – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 406
Tabelle 4-104 (Anhang): SUE in der METEOR-Studie differenziert nach SOC und PT und Schweregrad – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 435
Tabelle 4-105 (Anhang): UE, welche zum Therapieabbruch führten in der METEOR-Studie differenziert nach PT und Schweregrad – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 444

Erweitertes Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-A: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib 20
Tabelle 4-B: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie METEOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 24
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene 25
Tabelle 4-D: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus 37
Tabelle 4-E: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib 44
Tabelle 4-F: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der METEOR-Studie (Teil 1) 67
Tabelle 4-G: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der METEOR-Studie (Teil 2) 68
Tabelle 4-H: Rücklaufquoten des FKSI-DRS (Physical) Fragenbogens zur Symptomatik (ITT-Population) 119
Tabelle 4-I: Rücklaufquoten des EQ-VAS Fragenbogens zum Gesundheitszustand (ITT-Population) 125
Tabelle 4-J: Rücklaufquoten des FKSI-19 Fragenbogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ITT-Population) 145
Tabelle 4-K: Rücklaufquoten des FKSI-15 Fragenbogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ITT-Population) 146
Tabelle 4-L: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene 326
Tabelle 4-M: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus. 340

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Tabellarische Übersicht FKSI-19, FKSI-15 und FKSI-DRS (Rothrock et al., 2013) ... 61

Abbildung 4-2: Illustration der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD). Quelle: Anota, 2015 (Anota et al., 2015) ... 65

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib ... 75

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population) ... 97

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 31. Dezember 2015 (ITT-Population) ... 98

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 99

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population) ... 103

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population) ... 103

Abbildung 4-9: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zum Ausgangswert in der METEOR-Studie – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population) ... 108

Abbildung 4-10: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zum Ausgangswert in der METEOR-Studie – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population) ... 108

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für Skelettassoziierte Ereignisse in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 114

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten einer pathologischen Fraktur in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 114

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten einer Rückenmarkskompression in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 115

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 115

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten einer Knochenbestrahlung in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 116

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) um ≥3 Punkte im FKSI-DRS (9-Item Version) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) ... 122

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten SUE in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) ... 134

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 135

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 136

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten SUE (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 141

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 141

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 142

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) um ≥5 Punkte im FKSI-19 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) 149

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) um ≥4 Punkte im FKSI-15 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) 150

Abbildung 4-25: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population) 171

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe männlich 181

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe weiblich 181

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe Summe der Durchmesser der Zielläsionen <Median 182

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe Summe der Durchmesser der Zielläsionen ≥Median 183

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe mit Lungenmetastasen 184

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe ohne Lungenmetastasen 184

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe der Patienten mit einem Organ mit Metastasen 185

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe der Patienten mit zwei Organen mit Metastasen 186

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe der Patienten mit mindestens drei Organen mit Metastasen 186

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe mit Viszeral- und Knochenmetastasen 187

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe ohne Viszeral- und Knochenmetastasen 188

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe mit Viszeralmetastasen 189

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe ohne Viszeralmetastasen 189

Abbildung 4-39: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population) 190

Abbildung 4-40: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)..... 201

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=4 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter <65 Jahre..... 244

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=4 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter ≥65 Jahre..... 244

Abbildung 4-43: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 270

Abbildung 4-44: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 271

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Asien-Pazifik..... 272

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Europa 272

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Südamerika 273

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Nordamerika 273

Abbildung 4-49: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population) 274

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter <65 Jahre 286

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter ≥65 Jahre 286

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =1 287

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =2 288

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen ≥3 288

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter <65 Jahre 300

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter ≥65 Jahre 300

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =1 301

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =2 302

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen ≥3 302

Abbildung 4-60: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (ITT-Population) 387

Abbildung 4-61: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (PITT-Population) . 388

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
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common terminology criteria (allgemeine Terminologiekriterien) 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)
EMBASE	Excerpta Medica Database
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

Abkürzung	Bedeutung
FACT	Functional assessment of cancer therapy
FACT-G	Functional assessment of cancer therapy - general
FDA	Food and Drug Administration
FKSI	Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index
FKSI-DRS	Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index disease-related symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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	Independent radiology review committee (Unabhängiges radiologisches Komitee)
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice record system
IWRS	Interactive web response system
IxRS	Interactive voice/web response system
KI	Konfidenzintervall
KIT	auch: CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor; eine Rezeptortyrosinkinase
KPS	Karnofsky performance status
LDH	Lactatdehydrogenase
LS mean	Least squares Mittelwert
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen- (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Abkürzung	Bedeutung
MET-IHC	Immunhistochemischer Nachweis des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors
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
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht berechenbar
OR	Odds ratio
ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrate)
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)
PT	Preferred term
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCC-SI	Renal cell carcinoma - symptom index
RCT	Randomized controlled trial (Randomiserte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer analysis plan
SAS	Statistical analysis system

Abkürzung	**Bedeutung**
sd	Standardabweichung
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class
SRE	Skelettassoziierte Ereignisse
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TUDD	Time until definitive deterioration (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPCR	Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
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.

Stand des Verfahrens

Ipsen Pharma GmbH reichte am 28. Oktober 2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein. Mit Erscheinen des Beschlusses und der tragenden Gründe am 20. April 2017 sprach der G-BA Cabozantinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) aus, befristete diesen Beschluss jedoch bis 15. Oktober 2017.

Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar, in der Ipsen Pharma GmbH die Auflagen der Befristung des G-BA berücksichtigte.

Cabozantinib

Cabozantinib-L-malat, im folgenden Cabozantinib (CABOMETYX™) genannt, ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI), der gleichzeitig den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), den Rezeptortyrosinkinase AXL (growth arrest specific 6-Rezeptor) und das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (c-MET) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau sowie an der Entwicklung von Metastasen beteiligt sind. Die erhöhte c-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 im Vergleich zu Everolimus. Ipsen Pharma GmbH folgt damit der Empfehlung des G-BA vom 20. Dezember 2016 Everolimus oder Nivolumab als zVT für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF heranzuziehen. Mit der Studie METEOR liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Es liegt keine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Nivolumab vor.

Damit 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 werden somit Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung zur Identifizierung aller verfügbaren RCTs 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 (World Health Organization, WHO)-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 Ergebnisse aus allen drei Datenschnitten (22. Mai 2015, 31. Dezember 2015 und 2. Oktober 2016) der Studie verwendet. Die Ergebnisse sind dem Studienbericht (Berichtsdatum 11. Dezember 2015), den zugehörigen Addenda (Addendum 1 vom 8. Februar 2016 und Addendum 2 vom 14. Februar 2017) und zusätzlichen für das Dossier angefertigten Analysen entnommen.

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	Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: • Einmal täglich 60 mg per os Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten UEs erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten ≥Grad 3	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden UEs, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, auf 40 mg und nachfolgend auf 20 mg täglich zu reduzieren (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2016)). <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.	
E3 Vergleichstherapie	Everolimus in der zugelassenen Dosierung: • Einmal täglich 10 mg per os 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, 2017)). Anmerkung: Auch für die Vergleichstherapie ist eine zulassungsgemäße Anwendung gefordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

E4
Endpunkte
	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet:
	• Mortalität
	  • Gesamtüberleben
	• Morbidität/Symptomatik:
	  • Progressionsfreies Überleben
	  • Gesamtansprechrate
	  • Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	• UE
		Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt

E5 Studientyp	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
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	• 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; UE: Unerwünschtes Ereignis; 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 Verzerrungspotenzial 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 und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt (siehe Abschnitte 4.3.1.3.3 und 4.4.2). In der Studie METEOR wurden Daten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben: 1. Datenschnitt am 22. Mai 2015 (primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben erreicht), 2. Datenschnitt am 31. Dezember 2015 (zusätzliche Interimanalyse, die aufgrund der starken Tendenz eines Vorteils des Gesamtüberlebens im Cabozantinib-Arm einvernehmlich mit den Zulassungsbehörden (Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA)) erfolgte und 3. Datenschnitt am 2. Oktober 2016 (Ereigniszahlen für die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben erreicht). Auf Grundlage der METEOR-Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätsendpunkt:**
  - Gesamtüberleben (Overall survival, OS)
- **Morbiditätsendpunkte:**
  - Progressionsfreies Überleben
  - Gesamtansprechrate
  - Skelettassoziierte Ereignisse (skeletal-related events, SRE)
  - Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index (FKSI)-disease-related symptoms (DRS)
  - Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe (EQ-VAS)
- **Unerwünschte Ereignisse (UE):**
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - UE mit common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Grad ≥3
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
  - Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von FKSI-19 und FKSI-15

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse, geplant)**	**Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)[e]**	**Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)**
Mortalität			
Gesamtüberleben	ja	ja	**ja**[d]
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PITT-Population[a])	**ja**[d]	nein[f]	nein[f]
Gesamtansprechrate[b]	**ja**[d]	nein[f]	nein[f]
Skelettassoziierte Ereignisse	ja	ja	**ja**[d]
FKSI-DRS (9-Items)	ja	ja	**ja**[d]
EQ-VAS	ja	ja	**ja**[d]
UE			
SUE	ja	ja	**ja**[d]
UE von CTCAE-Grad ≥3	ja	ja	**ja**[d]
UE, welche zum Therapieabbruch führten	ja	ja	**ja**[d]
Spezifische UE[c]	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FKSI-19	ja	ja	**ja**[d]
FKSI-15	ja	ja	**ja**[d]

a: 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.

b: Bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1.

c: Es wurden UEs folgender SOC und PT als diejenigen, die für das Nierenzellkarzinom relevant und für die Wirkstoffe Cabozantinib und Everolimus von besonderer Bedeutung sind, dargestellt: SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“; SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“; SOC „Gefäßerkrankungen“; SOC „Erkrankungen des Blutes“; PT „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“; PT „Diarrhoe“; PT „Hypertonie“; PT „Anämie“ und PT „Pneumonitis“.

d: Die Analyse dieses Datenschnitts wurde zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

e: Die zweite Interimanalyse (Datenschnitt: 31. Dezember 2015) erfolgte einvernehmlich mit den Zulassungsbehörden (FDA/EMA) aufgrund der starken Tendenz eines Vorteils des Gesamtüberlebens im Cabozantinib-Arm.

f: Die erste Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) war als Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert. Dieser Datenschnitt stellt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate die finalen Ergebnisse dar, weshalb zu späteren Datenschnitten keine Auswertungen möglich waren.

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EMA: European Medicines Agency; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FDA: Food and Drug Administration; FKSI: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index; FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index disease-related symptoms; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; 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); PT: Preferred term; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SOC: System organ class

Der Ergebnisteil 4.3.1.3.1 enthält die vollständige Darstellung aller drei Datenschnitte (soweit für den jeweiligen Endpunkt verfügbar, siehe Tabelle 4-B). Diese Darstellung bietet den Vorteil, dass dadurch ein transparentes Bild über den gesamten Studienverlauf offengelegt wird und sich über alle Datenschnitte hinweg sehr gut die Konsistenz der Effektschätzer erkennen lässt. In Abschnitt 4.3.1.3.3 und in Tabelle 4-C werden für eine übersichtlichere Darstellung nur die für den Zusatznutzen relevanten Ergebnisse (basierend auf den reifsten Daten) zusammengefasst.

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 *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	HR: 0,70 [0,58; 0,85]	Gesamtmortalität Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Morbidität *Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse, finale Analyse für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate)*		
Progressionsfreies Überleben (PITT-Population)	HR: 0,59 [0,46; 0,76]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesamtansprechrate (ITT-Population)	RR: 5,15 [2,75; 9,64] RR[e]: 0,19 [0,10; 0,36]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]** **Cabozantinib vs. Everolimus**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Skelettassoziierte Ereignisse *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (ITT-Population)	HR: 1,28 [0,65; 2,53]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (ITT-Population)	HR: 0,50 [0,17; 1,45]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (ITT-Population)	HR: 1,00 [0,47; 2,09]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (ITT-Population)	HR: 0,64 [0,41; 1,02]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik und Gesundheitszustand *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
Symptomatik anhand des FKSI-DRS (9-Item-Version): 1) Änderung gegenüber dem Ausgangswert[a] 2) Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥3 Punkte[b] (ITT-Population)	1) MWD: 0,431 [0,149; 0,714] (sd=4,755) Effektstärke: 0,091 2) HR: 0,673 [0,549; 0,826]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS: Änderung gegenüber dem Ausgangswert (ITT-Population)	MWD -0,126 [-1,044; 0,791]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
UE *Datenschnitt 2. Oktober2016 (finale Analyse)*		
Zeit bis zum ersten SUE (Safety-Population)	HR: 0,78 [0,62; 0,98]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Safety-Population)	HR: 1,23 [1,03; 1,48] HR[e]: 0,81 [0,68; 0,97]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]** **Cabozantinib vs. Everolimus**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte (Safety-Population)	HR: 0,68 [0,51 ; 0,91]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
FKSI-19 Total Score: 1) Änderung gegenüber dem Ausgangswert[a] 2) Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥5 Punkte[c] (ITT-Population)	1) MWD: -1,421 [-2,009; -0,832] (sd=9,631) Effektstärke: -0,148 2) HR: 0,923 [0,760; 1,120]	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
FKSI-15 (15-Item-Version): 1) Änderung gegenüber dem Ausgangswert[a] 2) Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥4 Punkte[d] (ITT-Population)	1) MWD: -0,068 [-0,529; 0,393] (sd=7,597) Effektstärke: -0,009 2) HR: 0,802 [0,659; 0,975]	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering

a: Effektstärke = MWD/gepoolte Standardabweichung (sd). Werte (Absolutbetrag) der Effektstärke ≥0,500 werden als klinisch bedeutsam erachtet (Sloan et al., 2005)

b: Für den FKSI-DRS beträgt die validierte MID 2-3 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 3 Punkten gewertet.

c: Für den FKSI-19 wurden 5 Punkte als konservative Schätzung der MID gewählt.

d: Für den FKSI-15 beträgt die validierte MID 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 4 Punkten gewertet.

e: Umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

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; MID: Minimal important difference; MWD: Mittelwertdifferenz; PITT: Primary endpoint intention-to-treat; RR: Relatives Risiko; sd: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Gesamtüberleben

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse aus dem finalen Datenschnitt (2. Oktober 2016) herangezogen. Diese geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen und am 2. Oktober 2016 erreicht. Bei der finalen Analyse des Endpunkts

Gesamtüberleben wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 198 Todesfälle (60%) und im Everolimus-Arm 232 Todesfälle (71%) verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer [95%-Konfidenzintervall (KI)] lag im Cabozantinib-Arm mit 21,4 [18,6; 23,5] Monaten deutlich über der im Everolimus-Arm (17,1 [14,9; 18,9] Monate). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm weiterhin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 30% (Hazard ratio (HR) [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0002) (Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017a). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Die Auswertung der finalen Analyse zeigte sehr ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.1.1), was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Durch die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV, § 5 Absatz 7 Satz 1; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017)) 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), 2017)) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Gesamtansprechrate

Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate dar. Als primäre Analysepopulation war die Intention-to-treat (ITT)-Population definiert. Gemäß Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien 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. Die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen zu zeigen, war im Cabozantinib-

Arm mehr als fünfmal höher als im Everolimus-Arm (Relatives Risiko (RR) [95%-KI] 5,15 [2,75; 9,64]) und unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus wurde je Patient die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (Summe der Durchmesser aller Zielläsionen) gemessen. Hier zeigten 75% der Patienten unter Cabozantinib eine Verkleinerung der Läsionen, während dies nur bei 48% der Patienten unter Everolimus der Fall war. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtansprechrate gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Skelettassoziierte Ereignisse (skeletal-related events, SRE)

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 50 Patienten (15%) mit einem SRE verzeichnet. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das erste Auftreten eines SRE um 23% (HR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p=0, 175)(Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017a).

Für die vier einzelnen Komponenten der SRE, pathologische Frakturen (HR [95%-KI]: 1,28 [0,65; 2,53]; p=0,470), Rückenmarkskompression (HR [95%-KI]: 0,50 [0,17; 1,45]; p=0,192), operativer Eingriff am Knochen (HR [95%-KI] 1,00 [0,47; 2,09]; p=0,99) und Knochenbestrahlung (HR [95%-KI] 0,64 [0,41; 1,02]; p=0,058) zeigten die Ereigniszeitanalysen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus.

Im früheren Verlauf der Studie METEOR (Datenschnitt der ersten Interimanalyse vom 22. Mai 2015) zeigte sich im Cabozantinib-Arm für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettassoziierten Ereignisses sowie in der Einzelkomponente Knochenbestrahlung sogar eine signifikante Reduktion des Risikos gegenüber Everolimus. Im finalen Datenschnitt (2. Oktober 2016) waren beide Komponenten, begründet durch die längere Beobachtungszeit und die damit verbundene höhere Varianz der Effektmaße, nicht mehr statistisch signifikant. Tendenziell ist die Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis unter Cabozantinib länger als unter Everolimus. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Knochenbestrahlung gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) kein Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

FKSI-DRS

Der Symptomfragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus den Lebensqualitätsfragebögen FKSI-19 bzw. FKSI-15 dar. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung über den Schweregrad seiner direkt spürbaren Symptome angibt. Beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al., 2008). Für den FKSI-DRS beträgt die validierte minimal important difference (MID) 2-3 Punkte (Cella et al., 2007).

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) war die aus dem Repeated-measures-mixed-effects-model (MMRM) geschätzte Änderung des FKSI-DRS gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (Least squares Mittelwert (LS mean): -1,1104; Standardabweichung (sd)=4,8064) geringer als unter Everolimus (LS mean: -1,5418; sd=4,6605). Mit anderen Worten war die Verschlechterung des Gesundheitszustands von Cabozantinib weniger ausgeprägt als unter Everolimus. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: 0,431 [0,149; 0,714]; p=0,003) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Die Auswertung der finalen Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) der Symptomatik anhand des FKSI-DRS zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MID=3; HR [95%-KI]: 0,673 [0,549; 0,826]; p=0,0001. Eine Sensitivitätsanalyse mit MID=4 bestätigte diesen Vorteil (HR [95%-KI]: 0,771 [0,624; 0,952], p=0,0157).

Somit ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) durch die signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer definitiven Verschlechterung der Symptomatik gemessen anhand des FKSI-DRS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

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 einen vergleichbaren Gesundheitszustand unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

Zum dritten Datenschnitt 2. Oktober 2016 war die geschätzte Änderung des EQ-VAS gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf dem MMRM, unter Cabozantinib (LS mean: -2,0255; sd=17,043) und unter Everolimus (LS mean: -1,8992; sd=16,202) vergleichbar. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,126 [-1,044; 0,791]; p=0,787). Bei den

durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Die Auswertung der finalen Analyse spiegelt die Ergebnisse der ersten und zweiten Interimanalysen wider.

Somit ist gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-VAS ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

UE

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Safety-Population der finalen Analyse (Datenschnitt: 2. Oktober 2016). Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE

Bei 162 Patienten (49%) im Cabozantinib-Arm und 154 Patienten (48%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib-Arm mit 12,2 [10,1; 16,0] Monaten wesentlich länger als im Everolimus-Arm mit 8,3 [6,5; 12,9] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,030). Die Ergebnisse zu den durchgeführten Subgruppenanalysen waren über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent gleichgerichtet und bestätigen somit das signifikant geringere Risiko von SUE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Es wurden keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen festgestellt.

Somit ergibt sich durch die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines SUE gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

UE von CTCAE-Grad ≥3

Bei 267 Patienten (81%) im Cabozantinib-Arm und 222 Patienten (69%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE 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 Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,48], p=0,02). Aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt. Es wurden keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale festgestellt.

Somit ergibt sich für durch die Erhöhung des Risikos des ersten Auftretens eines UE von CTCAE-Grad ≥3 gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 6) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Therapieabbrüche aufgrund eines UE

Im Cabozantinib-Arm führte bei 91 Patienten (27%) und im Everolimus-Arm bei 95 Patienten (30%) ein UE zum Therapieabbruch. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, im Cabozantinib-Arm wesentlich länger als im Everolimus-Arm (25%-Perzentil: 10,4 Monate unter Cabozantinib vs 4,7 Monate unter Everolimus). Unter Berücksichtung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines UE, welches zum Therapieabbruch führte, um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]; p=0,009). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Effektmodifikationen und bestätigen den Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Somit ergibt sich durch die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte, gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Spezifische UE von CTCAE-Grad ≥3

Spezifische UE sind solche UE, die für das Krankheitsbild typisch sind, im klinischen Entwicklungsprogramm der Wirkstoffe identifiziert wurden oder die deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen. Die klinische Kontrollierbarkeit der UE steht im Vordergrund einer jeden palliativen Therapie.

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte anhand der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner ersten Nutzenbewertung von Cabozantinib (auf Basis des 1. Datenschnitts vom 22. Mai 2015, (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017)) als klinisch relevant erachteten UE, anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (2. Oktober 2016) sowie anhand von solchen UE, die zwischen den Datenschnitten große Unterschiede aufzeigten.

Vorwegnehmend sei angemerkt, dass im Cabozantinib-Arm sowohl die Symptomatik, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten gegenüber Everolimus nicht statistisch signifikant beeinflusst wird (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8). Dies unterstreicht die klinische Kontrollierbarkeit dieser spezifischen UE. Im Allgemeinen entsprechen die im Cabozantinib-Arm auftretenden UE grundsätzlich dem bekannten Nebenwirkungsprofil von gegen VEGFR gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitoren. Diese Substanzklasse wird schon viele Jahre in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt. Die langjährigen Erfahrungen mit VEGFR-Inhibitoren haben

gezeigt, dass mögliche UE vor allem während der Behandlung auftreten und gut behandelbar sind (Verheul und Pinedo, 2007; Pessi et al., 2014).

Da der Endpunkt UE von CTCAE-Grad ≥3 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird und die spezifischen UE von CTCAE-Grad ≥3 eine Teilmenge davon darstellen, werden die spezifischen UE von CTCAE-Grad ≥3 nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der spezifischen UE der Vollständigkeit halber dargestellt. Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Preferred term (PT) „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“aus der System organ class (SOC) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Unter Cabozantinib hatten 44% (n=145) mindestens einmal das UE palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom („PPE“), wobei bei 8,5% (n=28) aller Patienten das Ereignis CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 6% (n=19) mindestens einmal das UE „PPE“ und bei 1% (n=3) aller Patienten das Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines schweren „PPE“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 8,55 [2,59; 28,17], p<0,001). Dagegen zeigte sich dieser Nachteil auf der Ebene der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ nicht (HR [95%-KI]: 1,03 [0,86; 1,24], p=0,717).

Das „PPE“ ist ein bekanntes UE unter antiangiogener Therapie. Es äußert sich in Hautläsionen und entzündlichen Veränderungen der Epidermis an mechanisch beanspruchten Stellen, wie sie sich sonst bei Traumata, Erfrierungen oder Verbrennungen finden (Sibaud et al., 2009). Obwohl das „PPE“ (CTCAE-Grad 3) mit starken schmerzhaften Hautveränderungen inklusive Abschuppung, Blasenbildung, Ödem oder Hyperkeratose verbunden sein kann, lassen sich durch einfache lokale Maßnahmen diese UE sehr gut behandeln. Hierzu gehören u. a. intensive Hand- und Fußpflege mit rückfettenden harnstoffhaltigen Substanzen, Reduzierung mechanischer Exposition durch Hornhautpflege, und lokale Schutzmaßnahmen, wie weiche, gut sitzende Schuhe. Neben dem Schweregrad wird auch die Inzidenz einer „PPE“ durch konsequente, möglichst bereits vor Therapiestart beginnende, einfache pflegerische Supportivmaßnahmen signifikant minimiert (Yang et al., 2008; Overkamp, 2015; Ren et al., 2015).

PT „Diarrhoe“aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“

Unter Cabozantinib erfuhren 75% (n=249) mindestens einmal das UE Diarrhoe, wobei bei 13% (n=44) aller Patienten das Ereignis den Schweregrad 3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 30% (n=95) mindestens einmal das UE „Diarrhoe“ und bei 3% (n=8) aller Patienten das UE „Diarrhoe“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Diarrhoe“ von CTCAE-Grad ≥3

(HR [95%-KI]: 4,43 [2,07; 9,44]; p<0,001). In keinem der Behandlungsarme kam es zu lebensbedrohlicher Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥4.

Für die Diarrhoen ist die Pathogenese nicht endgültig geklärt. Neben ischämischen Schäden der Mucosa werden u. a. Blockaden von Tyrosinkinase-Rezeptoren, wie des Stammzellfaktor-Rezeptors (Rezeptortyrosinkinase; KIT) diskutiert, die unter anderem an der Motilitätsregulation des Darmes beteiligt sind (Frieling et al., 2009). Auch wenn die Einteilung nach CTCAE einen Überblick über den Schweregrad gibt, ist bei diesem UE zu berücksichtigen, dass die Auswirkung auf den Patient und dessen Lebensqualität nicht nur vom Ausprägungsgrad, sondern auch in ganz besonderem Maße von begleitenden Symptomen, wie z. B. Krämpfen, Fieber, Malnutrition und Dehydratation abhängt und somit eine große individuelle Schwankungsbreite besteht. Dies bedeutet, dass ein Patient mit Diarrhoe CTCAE-Grad ≥3 ohne Begleitsymptomatik nicht unbedingt schwer beeinträchtigt sein muss. Dies äußert sich entsprechend in der nicht eingeschränkten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8). Darüber hinaus hat die gute Therapierbarkeit der Diarrhoe einen entscheidenden Einfluss auf die medizinische Relevanz dieses UE. Diarrhoen sind durch diätetische Maßnahmen gut kontrollierbar und ermöglichen somit, die Belastung des Patienten zu begrenzen. Cabozantinib-assoziierte Diarrhoen können durch eine entsprechende Schulung des Patienten und durch einfache diätetische Maßnahmen (ggf. in Kombination mit Loperamid) erfolgreich kontrolliert und behandelt werden. Trotz des Risikos für das erstmalige Auftreten einer Diarrhoe unter Cabozantinib wurde keine erhöhte Therapieabbruchrate (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7) beschrieben.

PT „Hypertonie“ aus der SOC „Gefäßerkrankungen“

Unter Cabozantinib erfuhren 37% (n=123) mindestens einmal das UE „Hypertonie“, wobei bei 15% (n=51) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 8% (n=26) mindestens einmal das UE „Hypertonie“ und bei 4% (n=12) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm ergab sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Hypertonie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 4,08 [2,17; 7,67], p<0,001). „Hypertonie“ mit CTCAE-Grad ≥4 war in keinem Behandlungsarm zu verzeichnen.

Es ist bekannt, dass eine VEGF-antagonisierende Therapie Hypertonie verursachen kann, auch wenn der genaue Mechanismus nicht vollständig geklärt ist (Pessi et al., 2014). Unter anderem ist an der Blutdruckregulation ein enges Zusammenspiel zwischen vasodilatativen (u. a. VEGF) und vasokonstriktiven Faktoren (u. a. Prostacyclin, Stickstoffmonoxid, Phosphoinositol-3-Kinase, Mitogen-aktivierte Proteinkinase) von entscheidender Bedeutung. Daher ist es verständlich, dass ein Eingriff in dieses System, über die Blockade der VEGF-Rezeptoren, auch den Blutdruck beeinflussen kann. In diesem Zusammenhang ist es wichtig festzuhalten, dass der im Cabozantinib-Arm auftretende vermehrte Bluthochdruck durch eine herkömmliche antihypertensive Therapie unkompliziert zu kontrollieren ist. Dies entspricht der Erfahrung, die mit herkömmlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren besteht. Durch einfache

begleitende Maßnahmen, wie engmaschige Kontrollen des Blutdrucks, kann die Auswirkung auf den Blutdruck überwacht werden, ohne mögliche klinische Symptome abwarten zu müssen. Damit ist ein schnelles therapeutisches Handeln gewährleistet. Ebenfalls ist anzumerken, dass trotz vermehrt auftretender Hypertonie-Ereignisse im Cabozantinib-Arm die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beeinträchtigt ist (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8). Trotz des Risikos für das erstmalige Auftreten einer Hypertonie unter Cabozantinib wurde keine erhöhte Therapieabbruchrate (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7) beschrieben.

PT „Anämie“aus der SOC „Erkrankungen des Blutes“

Unter Cabozantinib erfuhren 20% (n=67) mindestens einmal das UE „Anämie“, wobei bei 7% (n=22) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 40% (n=130) mindestens einmal das UE „Anämie“ und bei 17% (n=55) aller Patienten das UE „Anämie“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Anämie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 0,25 [0,15; 0,41], p<0,001). Dies zeigte sich ebenfalls auf der Ebene der SOC „Erkrankungen des Blutes“. Hier ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,50], p<0,001).

„Anämie“ von CTCAE-Grad 3 entspricht einer Hämoglobinkonzentration von <8g/dl. Diese Konzentration bedingt nicht nur Symptome wie Müdigkeit, Schwäche und Leistungseinbruch, sondern durch die zusätzliche Belastung des Herzkreislaufsystems können sich entsprechende Begleiterkrankungen massiv verschlechtern. Es besteht ein erheblicher negativer Einfluss auf den Allgemeinzustand des Patienten. Eine direkte therapeutische Intervention inklusive Bluttransfusionen ist angezeigt. Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Minimierung einer therapiebedingten Anämie sind nicht hinreichend untersucht. Somit ist es wichtig, das Risiko für das Auftreten des UE „Anämie“ möglichst zu verringern, wie es unter der Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus gegeben ist.

PT „Pneumonitis“ aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“

Unter Cabozantinib hatte kein Patient das UE Pneumonitis. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 11% (n=34) mindestens einmal das UE Pneumonitis und bei 1,9% (n=6) aller Patienten erreichte das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Vergleich hatten - gemessen anhand des Peto-OR [95%-CI]: 0,13 [0,03; 0,65]; p=0,0127 - unter Cabozantinib statistisch signifikant weniger Patienten das UE Pneumonitis vom Schweregrad CTCAE-Grad ≥3 (Hinweis: Da keine Ereignisse im Cabozantinib-Arm auftraten, war eine Time-to-Event-Analyse aus methodischen Gründen nicht durchführbar).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Kontrolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik 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), 2017; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der METEOR-Studie an der Skala des für RCC spezifischen Fragebogens FKSI-19 gemessen und in der ITT-Population ausgewertet. Die Fragebögen waren vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen. Analysen zum FKSI-15 wurden *post hoc* auf den in der Studie erhobenen Daten des FKSI-19 durchgeführt. Für beide Skalen wurden MMRM und Ereigniszeitanalysen berechnet. Die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse).

FKSI-19 und FKSI-15

Die Ergebnisse des MMRM zeigten eine signifikant höhere Verschlechterung des FKSI-19 Gesamtscores unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MWD [95%-KI]: -1,421 [-2,009; -0,832]; sd=9,631). Die Effektstärke, definiert als Quotient aus MWD und gepoolter Standardabweichung, ist mit einem Wert von -0,148 aber nicht klinisch bedeutsam (da der Absolutbetrag dieses Wertes nicht 0,5 übersteigt) (Sloan et al., 2005).

Eine *post hoc* durchgeführte Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) zum FKSI-19 unter Verwendung einer MID von 5 Punkten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,923 [0,760; 1,120]; p=0,4162). In dieser Analyse war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] in den Behandlungsarmen vergleichbar (Cabozantinib 2,76 [1,87; 3,71] und Everolimus 2,79 [1,97; 3,78] Monate). Die Auswertungen des FKSI-19-Fragebogens zeigten somit eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Somit ist gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) aufgrund der vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-19 Total Score, zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

Bezüglich des FKSI-15 war die aus dem MMRM geschätzte Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -2,3361; sd=7,5422) vergleichbar mit der unter Everolimus (LS mean: -2,2680; sd=7,6782). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus (MWD [95%-KI]: -0,068 [-0,529; 0,393]; p=0,772).

Die Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15 zeigten hingegen Vorteile im Cabozantinib-Arm. Unter Verwendung einer MID von

4 Punkten war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] im Cabozantinib-Arm mit 3,68 [2,76; 4,63] Monaten deutlich länger als im Everolimus-Arm (2,79 [1,91; 3,71] Monate). Das Cox-Regressionsmodell zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,802 [0,659; 0,975]; p=0,0269). Das Risko einer Verschlechterung des FKSI-15 von mindestens 4 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert - ohne weitere Verbesserung um diesen Wert - ist demnach für Patienten unter Cabozantinib um 20% geringer als für Patienten unter Everolimus. Somit liegt gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) aufgrund der signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-15, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor.

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	Keine Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich		
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome	Progressionsfreies Überleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich Gesamtansprechrate Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich		
		Skelettassoziierte Ereignisse: – Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur – Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression – Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen	

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Keine Effekte	Negative Effekte
		– Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung Zusatznutzen nicht belegt	
	Symptomatik anhand des FKSI-DRS: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich		
		Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS: Zusatznutzen nicht belegt	
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen	Zeit bis zum ersten SUE: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering		Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥3: Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib, Ausmaß: gering
Gesundheits-bezogene Lebensqualität		FKSI-19: Zusatznutzen nicht belegt	
	FKSI-15: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering		

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; 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; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtschau ergeben sich sieben positive und ein negativer Effekt von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. In sechs weiteren Endpunkten gab es weder einen Vor- noch einen Nachteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (Tabelle 4-D).

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), 2017) 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. Bei den Endpunkten Gesamtansprechen und Symptomatik anhand des FKSI-DRS ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Für die Einzelendpunkte der skelettassoziierten Ereignisse (pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, operativer Eingriff am Knochen und Knochenbestrahlung) und den Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS zeigte Cabozantinib keinen Nachteil gegenüber Everolimus.

Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, skelettassoziierte Ereignisse sowie die Erfassung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands durch FKSI-DRS und EQ-VAS 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 UE von CTCAE-Grad ≥3 ist Cabozantinib nachteilig gegenüber Everolimus. Aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt. Trotzdem zeigt sich kein höheres Risiko von Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Cabozantinib-Arm. Ganz im Gegenteil, für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund UE und SUE liegt jeweils ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Darüber hinaus geht das Auftreten schwerer Nebenwirkungen nicht mit einer Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8), welche in beiden Studienarmen vergleichbar sind. Bei der Auswertung des FKSI-15 ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) sogar ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Das spricht dafür, dass die unter Cabozantinib auftretenden UE weder den Allgemeinzustand, noch das Wohlbefinden und 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. Dieser begründet sich auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der Abschwächung bzw. langfristigen Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen sowie der Verringerung von SUE. Die spezifischen UE, die unter Cabozantinib auftreten, sind für VEGFR-TKI bekannt und durch präventive und/oder therapeutische Maßnahmen sehr gut kontrollierbar. Dies unterstreicht auch die

gleichbleibende Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Everolimus bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sowie der European Association of Urology (EAU), die Cabozantinib als eine gegenüber Everolimus zu bevorzugende Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach vorangegangener antiangiogener bzw. VEGFR-gerichteter Therapie empfehlen (European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017).

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.

Stand des Verfahrens

Ipsen Pharma GmbH reichte am 28. Oktober 2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA ein. Mit Erscheinen des Beschlusses und der tragenden Gründe am 20. April 2017 sprach der G-BA Cabozantinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT aus, befristete diesen Beschluss jedoch bis 15. Oktober 2017 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b).

Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar, in der Ipsen Pharma GmbH die Auflagen der Befristung des G-BA berücksichtigte.

Cabozantinib

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 VEGFR2, AXL und c-MET. Die erhöhte c-MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumorresistenzentwicklung 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.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF. Im G-BA-Beratungsantrag vom 29. April 2016 ist Ipsen Pharma GmbH von der bei der 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 9. September 2016 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. In einer nachfolgenden Sitzung des G-BA vom 20. Dezember 2016 wurde Nivolumab als weitere zVT zu Cabozantinib festgelegt und ergänzt(Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c).

Als zVT verbleiben damit

- <u>Everolimus</u>

  oder

- <u>Nivolumab</u>

Ipsen Pharma GmbH folgt der Empfehlung des G-BA und zieht im vorliegenden Dossier Everolimus als zVT für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF heran. Die Basis hierfür sind die Kriterien der VerfO des G-BA (§ 6 Absatz 1 AM-NutzenV, Kap. 5 § 6 Absatz 2 und 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) und die klinischen Leitlinien-Empfehlungen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017). Des Weiteren liegt mit der Studie METEOR eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Es liegt keine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Nivolumab vor.

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, UE 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 oral 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 Temsirolimus) als zVT fest. Am 20. September 2016 wurde vom G-BA die zVT für die Patienten, die mit Temsirolimus vorbehandelt wurden, zu Everolimus geändert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Der Zusatznutzen von Cabozantinib wird gegenüber der Vergleichsintervention Everolimus quantifiziert, 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
- UE
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017). 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), 2017).

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 progessionsfreien 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	Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: • Einmal täglich 60 mg per os Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten UE erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten ≥Grad 3 nach National Cancer Institute Common	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden UE, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, auf 40 mg und nachfolgend auf 20 mg täglich zu reduzieren (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2016)). <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.	
E3 Vergleichstherapie	Everolimus in der zugelassenen Dosierung: • Einmal täglich 10 mg per os 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, 2017)). Anmerkung: Auch für die Vergleichstherapie ist eine zulassungsgemäße Anwendung gefordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

E4
Endpunkte
	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet:
	• Mortalität
	  • Gesamtüberleben
	• Morbidität / Symptomatik:
	  • Progressionsfreies Überleben
	  • Gesamtansprechrate
	  • Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
	  • Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	  • UE
		Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt

E5 Studientyp	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das	• Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	entsprechend den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	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; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VerfO: Verfahrensordnung		

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 Brückenkomparator berücksichtigen zu können.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane 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 19. Juli 2017. 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 (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 17. Juli 2017. 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 Rechercheschritte. 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-Statements[3] 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.

---

[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.

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.

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 zum Ausgangswert)
- 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:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben
  - Gesamtansprechrate
  - Skelettassoziierte Ereignisse
  - FKSI-DRS
  - EQ-VAS
- UE
  - SUE
  - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
  - Therapiebabbrüche aufgrund eines UE
  - Spezifische UE
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FKSI-19
  - FKSI-15

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

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

Mortalität

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 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.

Morbidität

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).

Gesamtansprechrate

Die Gesamtansprechrate (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 Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate.

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).

Skelettassoziierte Ereignisse (skeletal-related events, SRE)

Ein Rezidiv des Nierenzellkarzinoms kann sich in allen Organen des Körpers entwickeln.

In ungefähr einem Drittel aller Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, zeigten sich Knochenmetastasen. (Motzer et al., 2007; Motzer et al., 2008; Rini et al., 2010). Sie stellen nach den Lungenmetastasen (60–70%) die zweithäufigste Metastasenlokalisation beim Nierenzellkarzinom dar. Anlass zur Therapie besteht bei einer drohenden Fraktur mit Statikgefährdung, bei einer diagnostizierten Fraktur oder einer neurologischen Symptomatik, wie z. B. einem drohenden spinalen

Querschnitt. Besonders die Knochenmetastasen weisen eine sehr hohe klinische Relevanz auf, da sie zum Teil mit starken Schmerzen, einer erhöhten Frakturrate und eingeschränkter Mobilität verbunden sind. Dadurch, dass die Symptomatik der Knochenmetastasen für den Patienten teilweise in Form starker Schmerzen direkt spürbar ist, können sie die Lebensqualität negativ beeinflussen und eine starke Belastung für den Patienten darstellen. Selbst eine Therapie der Knochenmetastasen zur Reduktion der Symptome oder zur Prävention vor drohenden Komplikationen durch Bestrahlung oder Medikamente, stellt für den Patienten eine zusätzliche Belastung dar.

In der METEOR-Studie wurden skelettassoziierte Ereignisse kontinuierlich bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren erhoben und werden im Rahmen dieser Nutzenbewertung neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt dargestellt:

- Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (nach Randomisierung)
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression
- Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus den Lebensqualitätsfragebögen FKSI-19 bzw. FKSI-15 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus neun Fragen, welche die im Zusammenhang mit Nierenkrebs vorwiegend stehenden Symptome (Energiemangel, Erschöpfung, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen (Rothrock et al., 2013). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung über den Schweregrad seiner direkt spürbaren Symptome angibt. Beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al., 2008).

EQ-VAS

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 (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:

- „keine Probleme“
- „leichte Probleme“
- „mäßige Probleme“
- „große Probleme“
- „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 ist die EQ-VAS ein patientenrelevanter Endpunkt. 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).

UE

Ergebnisse zu den UE dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). UE 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), 2017). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die UE der METEOR-Studie neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE
- Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von CTCAE-Grad ≥3
- Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, welches zum Therapieabbruch führte
- Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte anhand der vom IQWiG in seiner ersten Nutzenbewertung von Cabozantinib (auf Basis des ersten Datenschnitts vom 22. Mai 2015,

(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017)) als klinisch relevant erachteten UE, anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (2. Oktober 2016) sowie anhand von solchen UE, die zwischen den Datenschnitten große Unterschiede aufzeigten. Darüber hinaus wurden spezifische UE ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild des Nierenzellkarzinoms oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Spezifische UE werden auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FKSI-19 und FKSI-15

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten kann in klinischen Studien anhand validierter Fragebögen erfasst werden. In der METEOR-Studie wurde der FKSI-19 (Cella et al., 2006) verwendet, 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 vier 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 Gesamtscore bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al., 2008).

Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 (Rothrock et al., 2013) als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al., 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem renal cell carcinoma - symptom index (RCC-SI) mit dem FKSI-19 (Rao et al., 2009). Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Der Fragebogen FKSI-19 ist initial („Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer") gegen den functional assessment of cancer therapy - general (FACT-G) validiert (Rothrock et al., 2013). Der FKSI-19 Gesamtscore

korrelierte moderat bis stark mit dem FACT-G inklusive aller Subskalen, mit Ausnahme der Subskala Social Well Being (Rothrock et al., 2013). Eine weitere Validierung des FKSI-19 erfolgte durch die Arbeit von Butt et al., 2013 (Butt et al., 2013). Hier werden normative Daten (repräsentative US-Bevölkerung) präsentiert, die den Nutzen und Interpretierbarkeit der FKSI-Scores deutlich erhöhen.

Der FKSI-19 wurde 2008 entwickelt, hat sich auch in der Praxis bereits bewährt und wurde schon in mehreren klinischen Studien mit TKI eingesetzt (Motzer et al., 2013; Pan et al., 2015). Bei der Entwicklung der neuen Subskala FACT-antiangiogenesis (AntiA) wurde der FKSI-19 neben dem FACT-G und dem patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) eingesetzt (Kaiser et al., 2015).

Der FKSI-19 wird von Cella et al., 2008 (Cella et al., 2008) der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Health-related quality of life data
FACT-Kidney symptom index - versions

Table 4 – NFKSI-19 items by subscale across kidney cancer symptom indices.

Subscale	Item	NFKSI-19	FKSI-15	FKSI-10	FKSI-DRS	FACT-G
DRS-P	I have a lack of energy	√	√	√	√	√
	I have pain	√	√	√	√	√
	I am losing weight	√	√	√	√	
	I feel fatigued	√	√	√	√	
	I have been short of breath	√	√	√	√	
New items in FKSI-19	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	√	√		√	
	I have bone pain	√	√	√	√	
	I have been coughing	√	√		√	
	I feel weak all over	√				
	I have had blood in my urine	√	√		√	
	I have a good appetite	√	√	√		
	I am sleeping well	√	√			√
DRS-E	I worry that my condition will get worse	√	√	√		√
TSE	I have nausea	√				√
	I have diarrhea (diarrhoea)	√				
	I am bothered by side effects of treatment	√	√	√		√
FWB	I am able to work (include work at home)	√	√			√
	I am able to enjoy life	√	√	√		√
	I am content with the quality of my life right now	√				√

DRS-E, Disease-Related Symptoms-Emotional; DRS-P, Disease-Related Symptoms-Physical; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FWB, General Function and Well-Being; NFKSI-19, National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19; TSE, Treatment Side Effects.

Table taken from: Rothrock et. al 2013

These slides are provided for internal educational use only and must not be used outside Ipsen

Abbildung 4-1: Tabellarische Übersicht FKSI-19, FKSI-15 und FKSI-DRS (Rothrock et al., 2013)

Abbildung 4-1 zeigt eine tabellarische Übersicht über die eingeschlossenen Fragen in den verschiedenen Skalen. Der Unterschied zwischen dem FKSI-19 und dem FKSI-15 besteht lediglich darin, dass vier zusätzliche Fragen integriert wurden, wovon zwei bereits im validierten FACT-G Verwendung finden. Bei der Entwicklung des FKSI-19 wurde insbesondere darauf geachtet, dass sich die Patientenperspektive in den 19 Fragen

widerspiegelt. Zur Identifizierung der Punkte des FKSI-19 wurde keine vorab erstellte Symptomliste eingesetzt, sondern eine offene Befragung der Patienten durchgeführt. Sie wurden dabei gebeten, die ihrer Meinung nach wichtigsten Symptome und Ängste im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darzustellen. Danach wurden diese Angaben mit der Einschätzung von Onkologen abgeglichen.

Im nächsten Schritt stuften Experten die Symptome als krankheits- oder behandlungsbedingt ein. Dies diente als Basis zur Erstellung der Subskalen. Der FKSI-19 wird von den Autoren der Publikation von Rothrock et al., 2013 als patientenorientierter, umfassendster und momentan aktuellster Fragebogen für den fortgeschrittenen Nierenkrebs beschrieben (Rothrock et al., 2013). Sie sehen zudem auch Vorteile in der Möglichkeit Scores zu den anderen Nierenkrebs-spezifischen FKSI (FKSI-15, FKSI-DRS, FKSI-10) zu berechnen und einzelne Subskalen separat auszuwerten. Durch die Zusammenfassung der Punkte in Subskalen wird auch eine regelmäßige Aktualisierung ohne Beeinflussung anderer Subskalen problemlos möglich. Das ist von großem Interesse, da sich die Therapieoptionen für diese Indikation ständig weiterentwickeln und sich somit auch Veränderungen der behandlungsbedingten Symptome ergeben.

Operationalisierungen der Endpunkte

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 Gesamtansprechrate werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das Odds ratio (OR), das 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 skelettassozierten Ereignisse und der UE Kaplan-Meier-Analysen, welche die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einbeziehen, durchgeführt.

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 Effekten[4] 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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).

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] *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.*

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 durch Anwendung verschiedener statistischer Modelle (z. B. gemischte Modelle vs. Überlebenszeitanalysen) oder das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse oder Ansetzen verschiedener Schwellenwerte einer MID) durchgeführt. Darüber hinaus werden Modelle in verschiedenen Analysepopulationen (z. B. ITT, PITT) berechnet.

Sensitivitätsanalysen zu Progressionsfreies Überleben

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.

Sensitivitätsanalysen zu Gesamtüberleben

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.

Sensitivitätsanalysen zu FKSI-DRS, FKSI-15 und FKSI-19

Für den FKSI-DRS, FKSI-15 und FKSI-19 wurden *post hoc* Ereigniszeitanalysen durchgeführt, in der die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) erfasst wurde. Diese ist definiert als Zeit von Studieneinschluss bis zur ersten Verschlechterung von mindestens einer MID-Einheit im Vergleich zum Baseline-Score ohne weitere Verbesserung von mehr als einer MID-Einheit im Vergleich zum Baseline-Score (Anota et al., 2015).

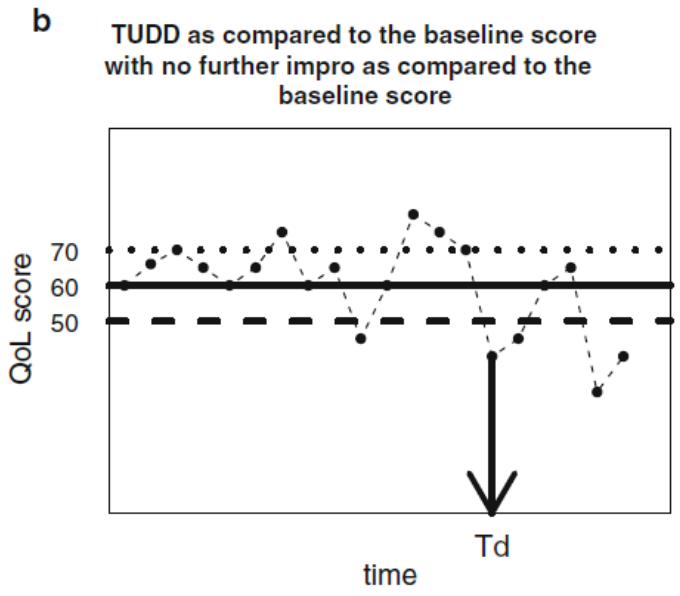


Abbildung 4-2: Illustration der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD). Quelle: Anota, 2015 (Anota et al., 2015)

Für den FKSI-DRS beträgt die validierte MID 2-3 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 3 Punkten gewertet. Ergänzend wurde die Analyse mit MID=4 ausgewertet. Für den FKSI-15 beträgt die validierte MID 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 4 Punkten gewertet. Ergänzend wurde die Analyse mit MID=5 ausgewertet. Für den FKSI-19 Total Score wurden 5 Punkte als konservative Schätzung der MID gewählt. Ergänzend wurde die Analyse mit MID=4 ausgewertet. Für den FKSI-19 wurden in Anlehnung an die beim FKSI-15 validierten und publizierten MID (3-5 Punkte) 5 Punkte als konservative Schätzung der MID gewählt.

Patienten wurden an dem Datum ihrer letzten Behandlung zensiert, falls keine definitive Verschlechterung beobachtet wurde. In die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population mit mindestens einer Bewertung zu Baseline und einer Bewertung unter Behandlung eingeschlossen.

Zusatzanalysen zu UE

Für die Nutzenbewertung wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten UE) ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, 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-Regressionen 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 5.0., 9.3.10) erwähnt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017), 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, wird ein Hinweis auf einen Zusammenhang von Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Dann werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Wenn die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, dann wird keine nach Subgruppen getrennte Nutzenaussage vorgenommen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Skelettassoziierte Ereignisse, FKSI-DRS, EQ-VAS, FKSI-19, FKSI-15 und UE 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)
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien	1 vs. ≥2
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe	1 vs. 2 vs. ≥3
eCRF: Elektronischer Prüfbogen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor	

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.

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 Gesamtansprechrate 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
ECOG-Performance Status berechnet aus Karnofsky-Status	0 vs. 1 vs. ≥2
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
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; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; 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 Gesamtansprechrate) 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.

Zu Überlebenszeitanalysen werden Kaplan-Meier-Kurven nur bei Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem (p<0,05) Interaktionsterm 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

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

[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 ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen.Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.

Genaue 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)

[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.*

– 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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
METEOR (NCT01865747) (ICTRP Search Portal, 2016; ClinicalTrials.gov, 2017; EU-CTR, 2017; PharmNetBund, 2017)	ja	ja	abgeschlossen	~40 Monate Studienbeginn: Juni 2013 **1. Datenschnitt:** 22. Mai 2015 **PFS-Analyse** (primärer Endpunkt, finale Analyse) **OS-Analyse** (1. Interimanalyse) **Gesamtansprechrate** (1. Interimanalyse) **Skelettassoziierte Ereignisse** (1. Interimanalyse) **Symptomatik (FKSI-DRS, EQ-VAS)** (1. Interimanalyse) **UE** (1. Interimanalyse) Bericht: 11. Dezember 2015 **2. Datenschnitt:** 31. Dezember 2015 **OS-Analyse** (2. Interimanalyse) **Gesamtansprechrate** (2. Interimanalyse) **Skelettassoziierte Ereignisse** (2. Interimanalyse) **Symptomatik (FKSI-DRS, EQ-VAS)** (2. Interimanalyse) **UE** (2. Interimanalyse) Bericht: 8. Februar 2016 **3. Datenschnitt:** 2. Oktober 2016 **OS-Analyse** (finale Analyse) **Gesamtansprechrate** (finale Analyse)	Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Skelettassoziierte Ereignisse (finale Analyse) **Symptomatik (FKSI-DRS, EQ-VAS)** (finale Analyse) **UE** (finale Analyse) Bericht: 14. Februar 2017	
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index disease-related symptoms; 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 17. Juli 2017.

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 19. Juli 2017 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 249 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=52) wurden die verbleibenden 197 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 193 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden vier Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen für die Fragestellung zwei Publikationen den gesetzten Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten 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.

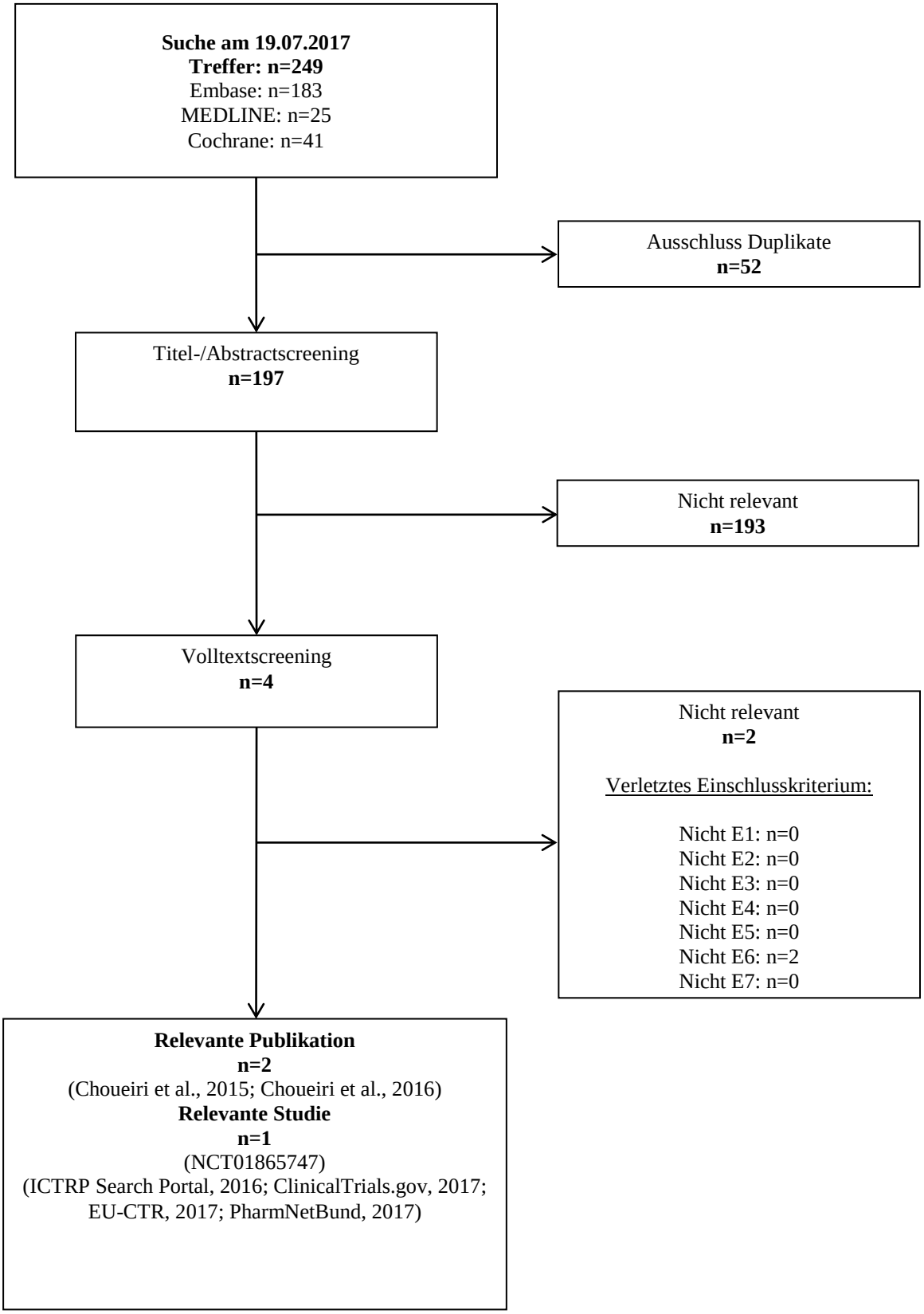


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib

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, 2016; ClinicalTrials.gov, 2017; EU-CTR, 2017; PharmNetBund, 2017)	ja	ja (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016)	abgeschlossen

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 17. Juli 2017.

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 Zwischenzeilen-überschriften 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.**					
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
METEOR	ja	ja[d]	nein	ja (Exelixis International (UK) Ltd., 2015a; Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017a)	(ICTRP Search Portal, 2016; ClinicalTrials.gov, 2017; EU-CTR, 2017; PharmNetBund, 2017)	ja (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016)

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.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Exelixis ist Sponsor der Studie und hat die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Europa an Ipsen Pharma GmbH übertragen.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

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** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**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 vorausgegegangene 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	ITT-Population: Cabozantinib (n=330) Everolimus (n=328) PITT-Population: Cabozantinib (n=187) Everolimus (n=188) Safety-Population[1]: Cabozantinib (n=331) Everolimus (n=322)	Run-in-Phase: Screening der Patienten, in dem untersucht wird, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen. Behandlungsphase: 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. Nachbeobachtungsphase: 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). 08/2013–10/2016	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben Tumorbewertung anhand der Gesamtansprechrate (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-19-Fragebogens Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-Fragebogens UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		Patienten mit vorausgegangener Therapie eines mTOR-Inhibitors oder Cabozantinib, sowie Patienten mit bekannter unkontrollierbarer Krankheit.		Therapieabbruch) und Überleben (alle acht Wochen).		

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).

EQ-5D: Messistrument 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 – Gruppenzuteilung 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 – Gruppenzuteilung 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: Renal cell carcinoma; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

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

Studie	**Cabozantinib**	**Everolimus**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
METEOR	60 mg Cabozantinib, einmal täglich, oral	10 mg Everolimus, einmal täglich, oral	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. Dosisreduktion für Cabozantinib: 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 UE, das auf die Behandlung zurückzuführen ist, wird je nach CTCAE-Grad für UE eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Dosierung gemäß empfohlenen Leitlinien für das Vorgehen von auftretender Toxizität durch Verabreichung von Studienmedikation vorgenommen. Dosisreduktion für Everolimus: 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.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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)
Iintermediär (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)

a: Baseline-Charakteristika aus METEOR-Studienbericht vom 11. Dezember 2015 (ITT-Population)

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

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 ≥70% war. Stabile Patienten mit Hirnmetastasen waren ebenfalls zugelassen. Erlaubte vorausgegegangene 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 UE 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, 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 Beendingung 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, 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 UE. Die erste Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) war als Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert. Dieser Datenschnitt stellt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate die finalen Ergebnisse dar, weshalb zu späteren Datenschnitten keine Auswertungen möglich waren. Für alle anderen Endpunkte wurden Ergebnisse aus drei Datenschnitten erhoben: 1. Datenschnitt am 22. Mai 2015 (primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben erreicht), 2. Datenschnitt am 31. Dezember 2015 (zusätzliche Interimanalyse, die aufgrund der starken Tendenz eines Vorteils des Gesamtüberlebens im Cabozantinib-Arms einvernehmlich mit den Zulassungsbehörden (FDA/EMA) erfolgte) und 3. Datenschnitt am 2. Oktober 2016 (Ereigniszahlen für die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben erreicht).

Tabelle 4-8: Anzahl der unter Behandlung stehenden Patienten in der Studie METEOR

Datenschnitt	**Cabozantinib N=330 n (%)**	**Everolimus N=328 n (%)**	**Endpunkte, die im Datenschnitt hauptsächlich betrachtet wurden**
Erste Interimanalyse (22. Mai 2015)	133 (40)	67 (20)	PFS (Primärer Endpunkt) ORR (Sekundärer Endpunkt) OS (Interimanalyse) Sicherheit und Verträglichkeit
Zweite Interimanalyse (31. Dezember 2015)	75 (23)	25 (8)	OS (Ungeplante zweite Interimanalyse)
Finale Analyse (2. Oktober 2016)	36 (11)	8 (2,4)	OS (Deskriptive Analyse) Sicherheit und Verträglichkeit
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben			

Tabelle 4-8 zeigt, dass die Zahl der unter Behandlung stehenden Patienten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bereits sehr gering war: 75 (23%) Patienten unter Cabozantinib und 25 (8%) unter Everolimus. Die Patientenanzahl verringerte sich bis zum finalen Datenschnitt nochmal: Es standen noch 36 (11%) Patienten auf Seiten Cabozantinib und 8 (2,4%) auf Seiten Everolimus unter Beobachtung. Die Rücklaufquote der Fragebögen zur Lebensqualität (FKSI) und Morbidität (EQ-VAS) zum Zeitpunkt der finalen Analyse ist daher in Relation zu den noch in der Studie befindlichen Patienten zu sehen.

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 Patienanteil (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 4-9). Diese Aussage stützt sich auf Daten eines Interimreports vom August 2015 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 4-9: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika

	METEOR-Studie		**Nierenzellkarzinom-Register (Stand: August 2015)**		
	Cabozantinib (N=330)	**Everolimus (N=328)**	**Zweitlinie (N=676)**	**Drittlinie (N=340)**	**Viertlinie (N=141)**
Alter (Jahre)					
Mittelwert (sd)	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 fünf 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; sd: 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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	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 UE jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können. In die Bewertung des Gesamtüberlebens wurden Ergebnisse aus drei Datenschnitten (erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015, zweite Interimanalyse vom 31. Dezember 2015 und finale Analyse vom 2. Oktober 2016) herangezogen. Dabei zeigte die finale Auswertung sehr ähnliche Ergebnisse zur ersten und zweiten Interimanalyse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht. Für alle drei 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 4-11: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie METEOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse, geplant)**	**Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)[e]**	**Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)**
Mortalität			
Gesamtüberleben	ja	ja	**ja**[d]
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PITT-Population[a])	**ja**[d]	nein[f]	nein[f]
Gesamtansprechrate[b]	**ja**[d]	nein[f]	nein[f]
Skelettassoziierte Ereignisse	ja	ja	**ja**[d]
FKSI-DRS (9-Items)	ja	ja	**ja**[d]
EQ-VAS	ja	ja	**ja**[d]
UE			
SUE	ja	ja	**ja**[d]
UE von CTCAE-Grad ≥3	ja	ja	**ja**[d]
UE, welche zum Therapieabbruch führten	ja	ja	**ja**[d]
Spezifische UE[c]	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FKSI-19	ja	ja	**ja**[d]
FKSI-15	ja	ja	**ja**[d]

a: 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.

b: Bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1

c: Es wurden UEs folgender SOC und PT als diejenigen, die für das Nierenzellkarzinom relevant und für die Wirkstoffe Cabozantinib und Everolimus von besonderer Bedeutung sind, dargestellt: SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“; SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“; SOC „Gefäßerkrankungen“; SOC „Erkrankungen des Blutes“; PT „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, PT „Diarrhoe“, PT „Hypertonie“, PT „Anämie“ und PT „Pneumonitis“.

d: Die Analyse dieses Datenschnitts wurde zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

e: Die zweite Interimanalyse (Datenschnitt: 31. Dezember 2015) erfolgte einvernehmlich mit den Zulassungsbehörden (FDA/EMA) aufgrund der starken Tendenz eines Vorteils des Gesamtüberlebens im Cabozantinib-Arm.

f: Die erste Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) war als Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert. Dieser Datenschnitt stellt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate die finalen Ergebnisse dar, weshalb zu späteren Datenschnitten keine Auswertungen möglich waren.

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EMA: European Medicines Agency; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FDA Food and Drug Administration; FKSI: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index; FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index disease-related symptoms; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; 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); PT: Preferred term; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Der Ergebnisteil 4.3.1.3.1 enthält die vollständige Darstellung aller drei Datenschnitte (soweit für den jeweiligen Endpunkt verfügbar, siehe Tabelle 4-B). Diese Darstellung bietet den Vorteil, dass dadurch ein transparentes Bild über den gesamten Studienverlauf offengelegt wird und sich über alle Datenschnitte hinweg sehr gut die Konsistenz der Effektschätzer erkennen lässt. In Kapitel 4.3.1.3.3 werden für eine übersichtlichere Darstellung nur die für den Zusatznutzen relevanten Ergebnisse (basierend auf den reifsten Daten) zusammengefasst.

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 4-12: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
METEOR	Dauer Gesamtüberleben = (Datum Tod oder Zensierung – Datum Randomisierung) + 1 Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert wurde, rechtszensiert. Der formale Hypothesentest wurde auf Basis der ITT-Population anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt und für die PITT-Population wiederholt. Die Analysen auf Basis der PITT-Population stellen somit Sensitivitätsanalysen dar. 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. 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. 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.
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	

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 4-13: 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 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 4-14: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungs-effekt**
	N	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[a]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
ITT-Population[b]	330	89 (27)	18,2 [16,1; NE]	328	113 (34)	NE [13,9; NE]	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
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
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
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
ITT-Population[b]	330	198 (60)	21,4 [18,6; 23,5]	328	232 (71)	17,1 [14,9; 18,9]	0,70 [0,58; 0,85] 0,0002

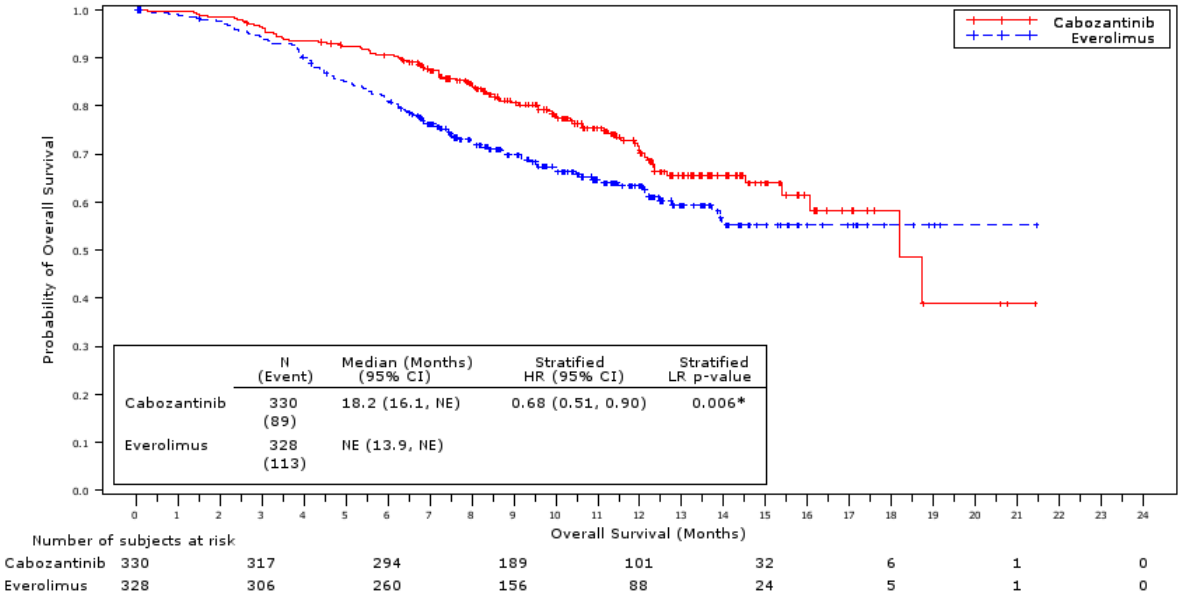
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren wurden aus den Quelldaten des EDC System herangezogen.

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.

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)

Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)

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). Auch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der PITT-Population ergab sich eine signifikante Reduktion. Abbildung 4-4 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≤0,0019 für ein vorzeitiges Erreichen des Endpunkts war somit zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse noch nicht erfüllt.

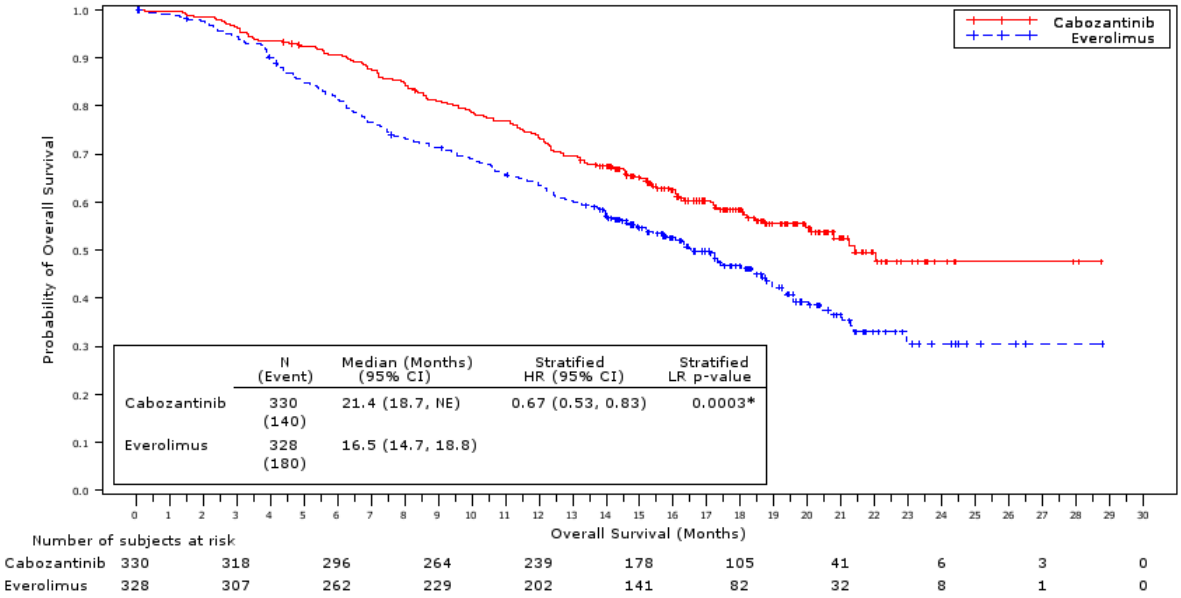


*p-Wert ≤0,05

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

Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)

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). Auch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der PITT-Population ergab sich eine signifikante Reduktion. Abbildung 4-5 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. 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.

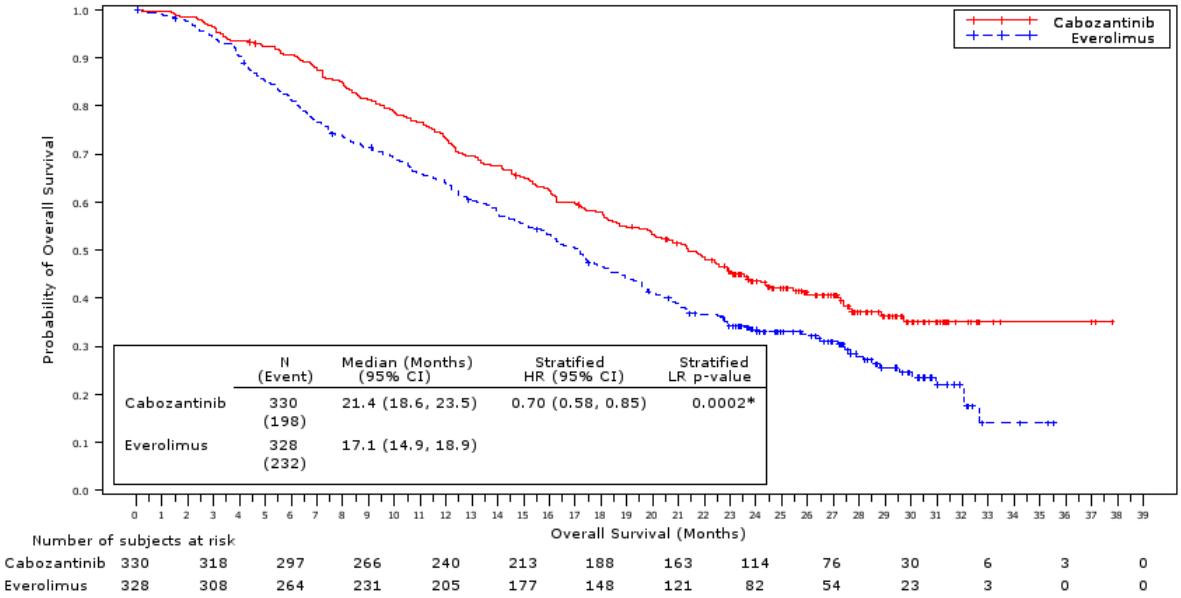


*p-Wert ≤0,05

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 31. Dezember 2015 (ITT-Population)

Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)

Die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen. Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 198 Todesfälle (60%) und im Everolimus-Arm 232 Todesfälle (71%) verzeichnet. Mit insgesamt 430 Todesfällen war somit die präspezifizierte Anzahl an Ereignissen für die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erreicht. Die Überlebensraten unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus betrugen 6 Monate nach Randomisierung 91% vs. 81%, 12 Monate danach 73% vs. 64%, 18 Monate danach 58% vs. 47%, 24 Monate danach 44% vs. 34%, und 30 Monate danach 35% vs. 25%. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 21,4 [18,6; 23,5] Monaten deutlich über der im Everolimus-Arm (17,1 [14,9; 18,9] Monate). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm weiterhin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 30% (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0002) (Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017a). Abbildung 4-6 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Studienarme dar. Die Auswertung der finalen Analyse zeigte somit sehr ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.



*p-Wert ≤0,05

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (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.

4.3.1.3.1.2 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 4-15: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
METEOR	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). Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate] = (frühestes Datum von Tod, Progress oder Zensierung – Datum Randomisierung+1)/30,4375 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. Es wurden ausschließlich adäquate Tumorbewertungen zur Bestimmung von Progressen oder Zensierungen 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 Zensierung) herangezogen. Generelle Regeln zur Zensierung von Patienten für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens: 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 Tumorresektion 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. 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

Studie	Operationalisierung
	bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das ebenfalls hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert war, durchgeführt. 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.
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; 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	

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 4-16: 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
a: Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben liegen sowohl Ergebnisse zur PITT- als auch zur ITT-Population vor. ITT: Intention-to-treat; PITT: Primary endpoint intention-to-treat						

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 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 4-17: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungs-effekt**
	N	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[a]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse, finale Ergebnisse für diesen Endpunkt)							
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

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-Systems herangezogen.

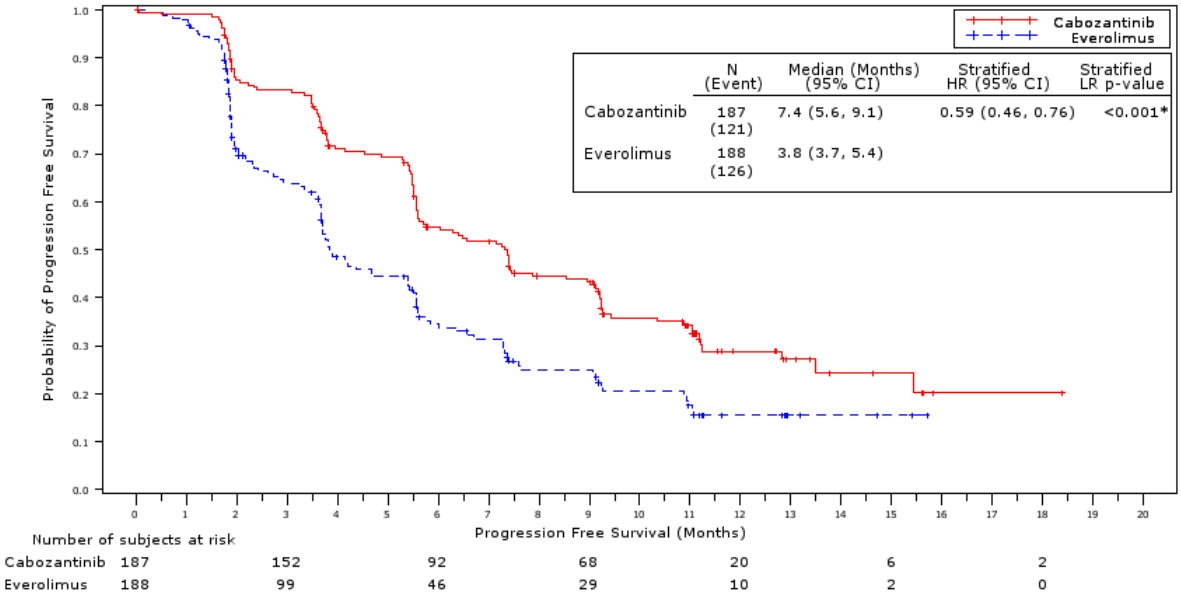
b: Für die primäre Analyse des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben wurde die Verwendung der PITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert. Die Analyse auf Basis der ITT-Population stellt somit eine Sensitivitätsanalyse dar.

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)

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.

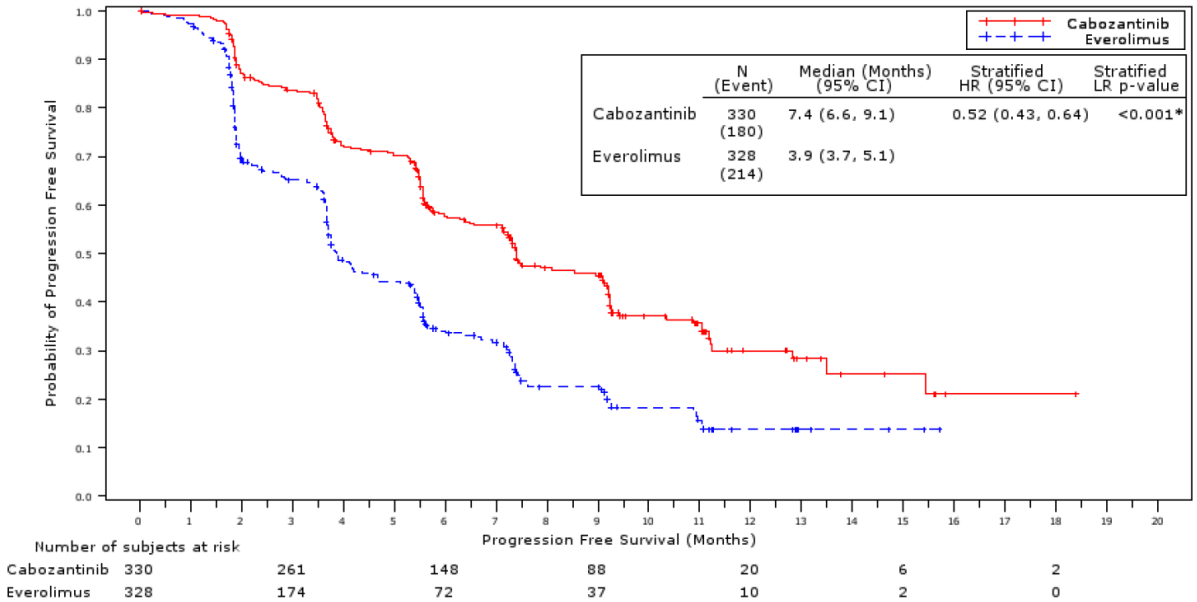
Bei der Interimanalyse wurde in der PITT-Population im Cabozantinib-Arm bei 121 Patienten (65%) das Ereignis Tod oder Progression und im Everolimus-Arm bei 126 Patienten (67%) das Ereignis Tod oder Progression verzeichnet. Abbildung 4-7 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das Progressionsfreie Überleben 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 ≤0,05

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population)



*p-Wert ≤0,05

Abbildung 4-8: 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 Gesamtansprechrate – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Gesamtansprechrate

Studie	Operationalisierung
METEOR	Die Tumorbewertung wird anhand der Gesamtansprechrate operationalisiert. Die Gesamtansprechrate 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. 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 Zensierung 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 jegliche Bewertung des Tumoransprechens nach Baseline wurden als Non-Responder gezählt. Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der Gesamtansprechrate 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. Für die Nutzenbewertung wurden *post hoc* zusätzlich das RR, OR und RD mit zugehörigen Konfidenzintervallen berechnet.
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	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate 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 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 4-20: Ergebnisse für die Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: METEOR		**Cabozantinib**	**Everolimus**	**Behandlungseffekt**	
				OR [95%-KI] **RR [95%-KI]** **RD [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse, finale Ergebnisse für diesen Endpunkt)					
PITT-Population[c]	N	187	188		
	Jegliche Reduktion der Tumorgröße[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 Tumorgröße[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 Gesamtansprechrate 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 Ausgangswert.
e: Keine geeigneten Bewertungen nach dem Ausgangswert (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); PD: Progressive disease; PR: Partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Statistical analysis system; SD: Stabile Erkrankung

Für die primäre Analyse der Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI] 5,15 [2,75; 9,64]). Abbildung 4-9 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). Hier zeigten 75% der Patienten unter Cabozantinib eine Verkleinerung der Läsionen, während dies nur bei 48% der Patienten unter Everolimus der Fall war.

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

Bei 14 Patienten (4%) im Cabozantinib-Arm und 24 Patienten (7%) im Everolimus-Arm fehlten zum Gesamtansprechen, aufgrund fehlender geeigneter Bewertungen nach dem Ausgangswert (Post-Baseline-Bewertungen), Daten. Es wird bei der geringen Anzahl fehlender Daten jedoch keinen relevanten Einfluss auf den hier dargestellten Effektschätzer angenommen.

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

Eine weitere Analyse auf Basis der prüfarztbestätigten 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%).

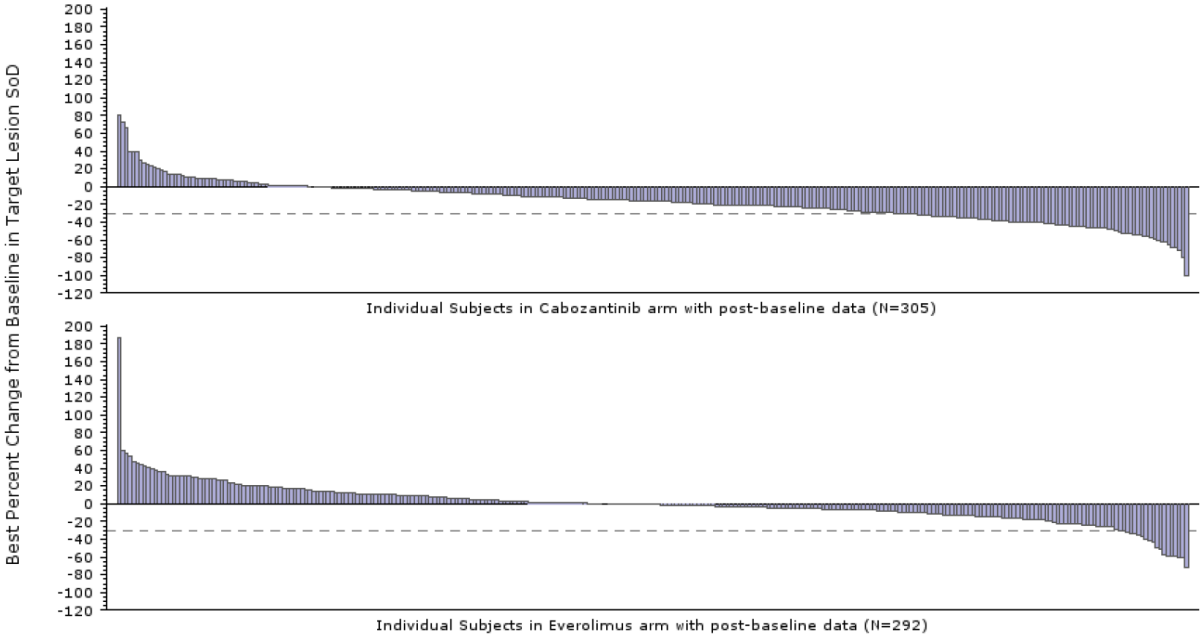


Abbildung 4-9: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zum Ausgangswert in der METEOR-Studie – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

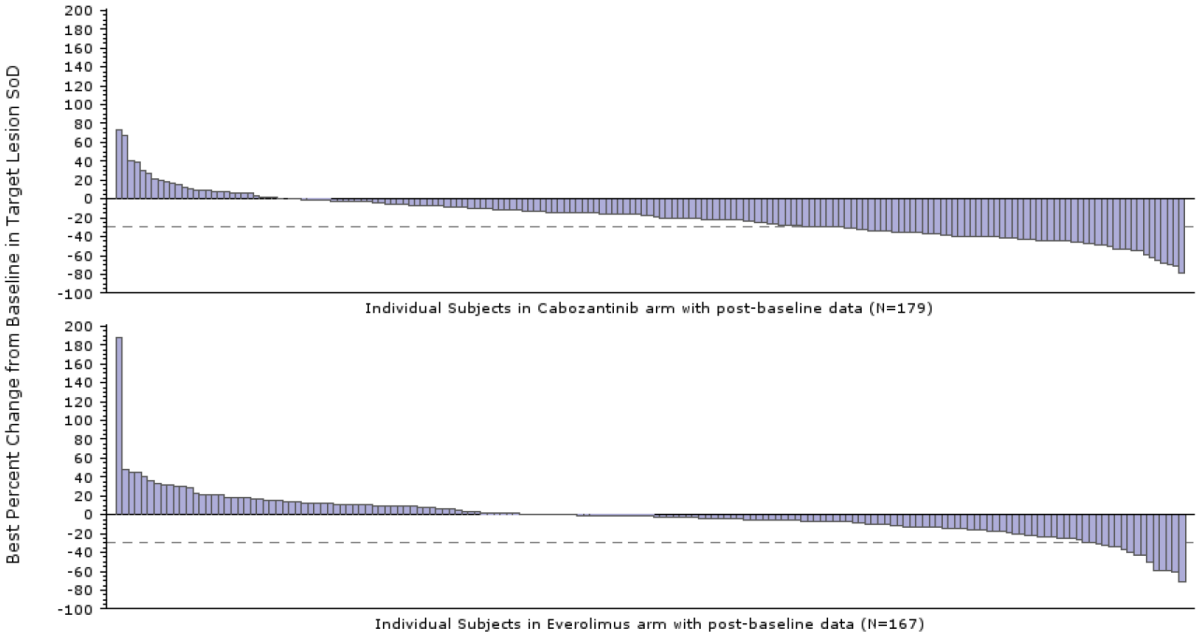


Abbildung 4-10: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zum Ausgangswert in der METEOR-Studie – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population)

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 Skelettassoziierte 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 4-21: Operationalisierung von Skelettassoziierte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
METEOR	Die Definition skelettassoziierte Ereignisse (skeletal-related events, SRE) ist ein Auftreten einer der folgenden vier Ereignisse: • Pathologische Frakturen, operationalisiert als symptomatische Frakturen • Rückenmarkkompression, operationalisiert als neurologische Beeinträchtigung oder Schmerzen infolge von Druck durch Metastasen auf das Rückenmark • Operativer Eingriff am Knochen, operationalisiert als chirurgischer Eingriff zur Behandlung oder Prävention drohender pathologischer Frakturen oder von Rückenmarkkompression. • Knochenbestrahlung, operationalisiert als palliative Behandlung schmerzhafter Läsionen oder die Behandlung/Prävention von Frakturen oder Rückenmarkkompressionen Der Prüfarzt dokumentierte in den Quelldokumenten skelettassoziierte Ereignisse, die in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung aufgetreten waren. Nach der Randomisierung wurden skelettassoziierte Ereignisse an jeder Visite kontinuierlich bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung erhoben. Jedes Ereignis wurde ausführlich dokumentiert. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Anteil der Patienten mit nach der Randomisierung auftretenden skelettassoziierten Ereignissen dargestellt. <u>Statistische Analyse:</u> Für die Nutzenbewertung wurden zudem Post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis bzw. bis zum ersten Ereignis der Einzelkomponente) durchgeführt. Als Effektmaß wurde das HR mittels Cox-Regressionsmodell berechnet. Es werden folgende Auswertungen betrachtet: • Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis • Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression • Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung
HR: Hazard ratio; SRE: Skelettassoziiertes Ereignis	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skelettassoziierte 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	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die primäre Analyse des Endpunkts Skelettassoziierte Ereignisse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Auswertungen skelettassoziierter Ereignisse sind aufgrund der klar definierten und objektiven Kriterien für solche Ereignisse trotz der mangelnden Verblindung der Patienten und Prüfarzte als unverzerrt zu betrachten. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene 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 4-23: Ergebnisse für Skelettassoziierte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=330)**		**Everolimus (N=328)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)					
Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis	38 (12)	NE [NE; NE]	46 (14)	NE [NE; NE]	0,63 [0,41; 0,98] 0,036
Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur	16 (4,8)	NE [NE; NE]	11 (3,4)	NE [NE; NE]	1,17 [0,54; 2,53] 0,692
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression	4 (1,2)	NE [NE; NE]	8 (2,4)	NE [NE; NE]	0,36 [0,11; 1,19] 0,081
Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen	11 (3,3)	NE [NE; NE]	10 (3,0)	NE [NE; NE]	0,86 [0,36; 2,04] 0,735
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung	25 (7,6)	NE [NE; NE]	35 (11)	NE [NE; NE]	0,53 [0,32; 0,89] 0,015
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)					
Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis	49 (15)	NE [NE; NE]	46 (14)	NE [NE; NE]	0,77 [0,51; 1,16] 0,208
Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur	23 (7,0)	NE [NE; NE]	11 (3,4)	NE [NE; NE]	1,52 [0,73; 3,13] 0,258
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression	6 (1,8)	NE [NE; NE]	8 (2,4)	NE [NE; NE]	0,50 [0,17; 1,45] 0,194
Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen	12 (3,6)	NE [NE; NE]	10 (3,0)	NE [NE; NE]	0,92 [0,39; 2,14] 0,845
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung	32 (9,7)	NE [NE; NE]	36 (11)	NE [NE; NE]	0,62 [0,39; 1,01] 0,053
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)					
Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis	57 (17)	NE [NE; NE]	50 (15)	NE [NE; NE]	0,77 [0,52; 1,13] 0,175
Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur	25 (7,6)	NE [NE; NE]	13 (4,0)	NE [NE; NE]	1,28 [0,65; 2,53] 0,470
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression	6 (1,8)	NE [NE; NE]	8 (2,4)	NE [NE; NE]	0,50 [0,17; 1,45] 0,192
Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen	18 (5,5)	NE [NE; NE]	12 (3,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,47; 2,09] 0,99
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung	37 (11)	NE [NE; NE]	38 (12)	NE [NE; NE]	0,64 [0,41; 1,02] 0,058

a: Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses
b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung
EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall;

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=330)**		**Everolimus (N=328)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) mit einem SRE und im Everolimus-Arm 50 Patienten (15%) mit einem SRE verzeichnet. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE (HR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p=0,175) (Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017a).

Für die vier einzelnen Komponenten der SRE, pathologische Frakturen (HR [95%-KI]: 1,28 [0,65; 2,53]; p=0,470), Rückenmarkskompression (HR [95%-KI]: 0,50 [0,17; 1,45]; p=0,192), operativer Eingriff am Knochen (HR [95%-KI] 1,00 [0,47; 2,09]; p=0,99) und Knochenbestrahlung (HR [95%-KI] 0,64 [0,41; 1,02]; p=0,058) zeigten die Ereigniszeitanalysen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus.

Im früheren Verlauf der Studie METEOR (Datenschnitt der ersten Interimanalyse) zeigte sich im Cabozantinib-Arm für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettassoziierten Ereignisses sowie in der Einzelkomponente Knochenbestrahlung sogar eine signifikante Reduktion des Risikos gegenüber Everolimus (siehe Tabelle 4-23).

Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

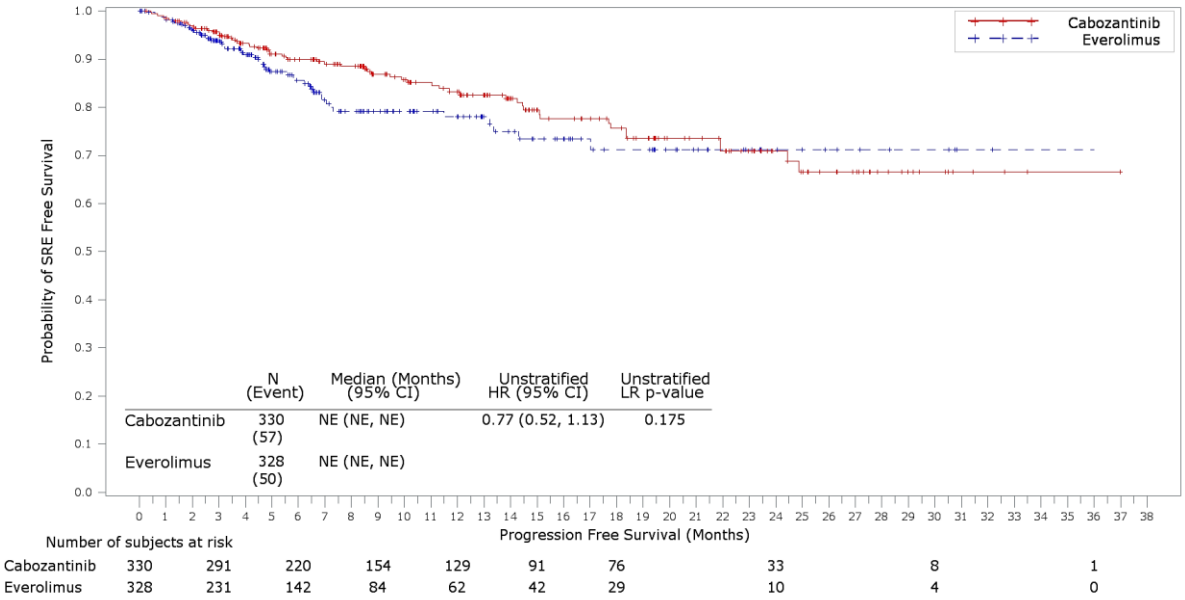


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für Skelettassoziierte Ereignisse in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

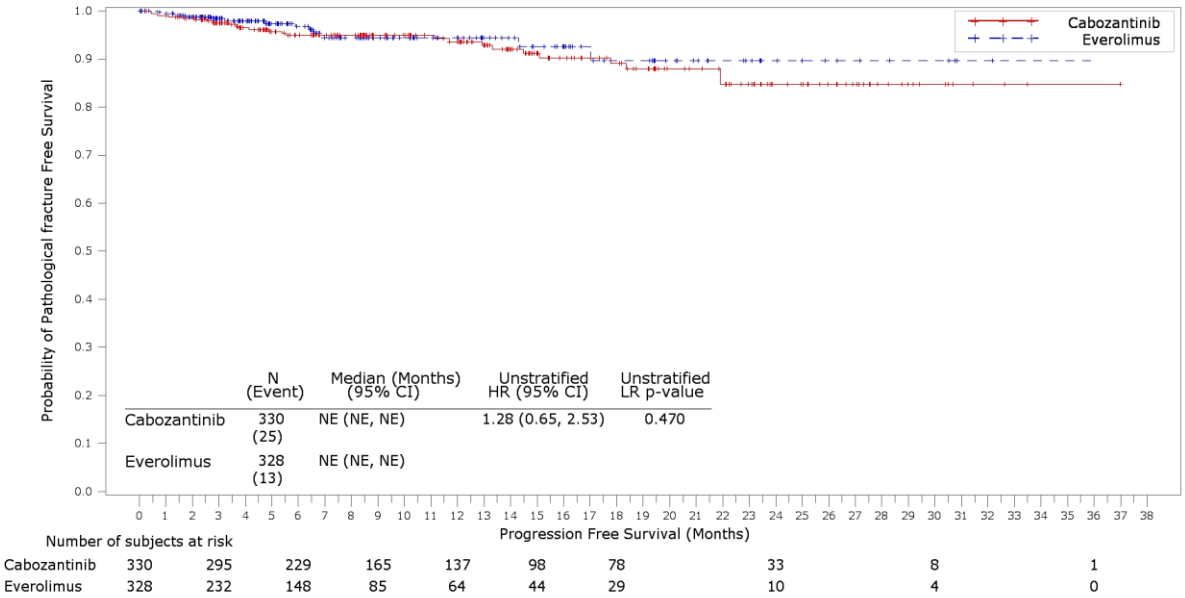


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten einer pathologischen Fraktur in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

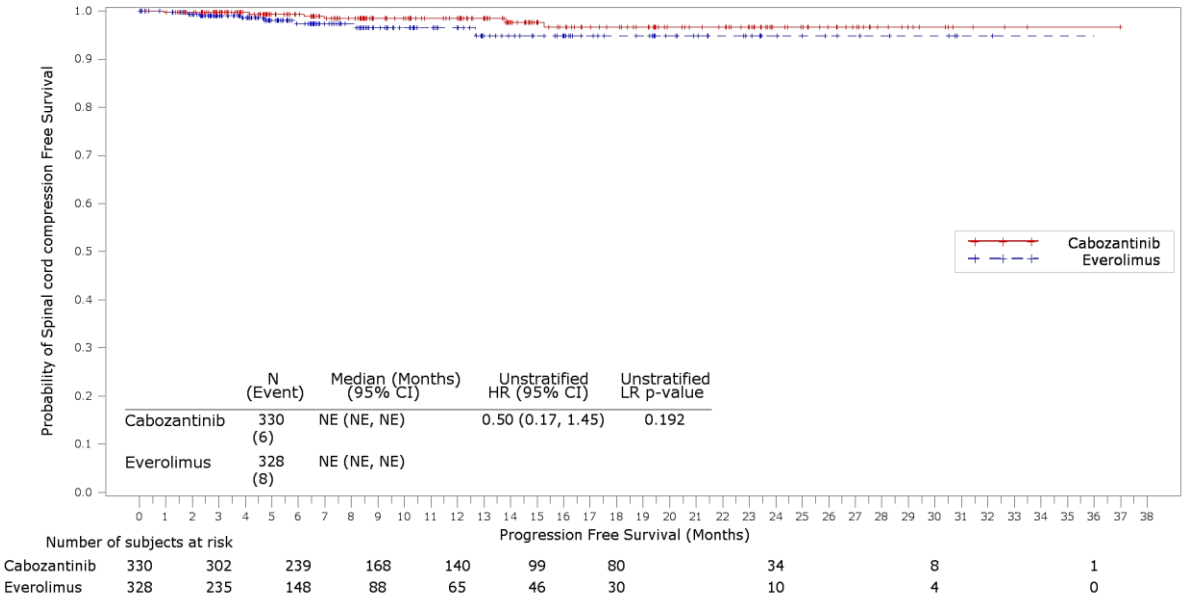


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten einer Rückenmarkskompression in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

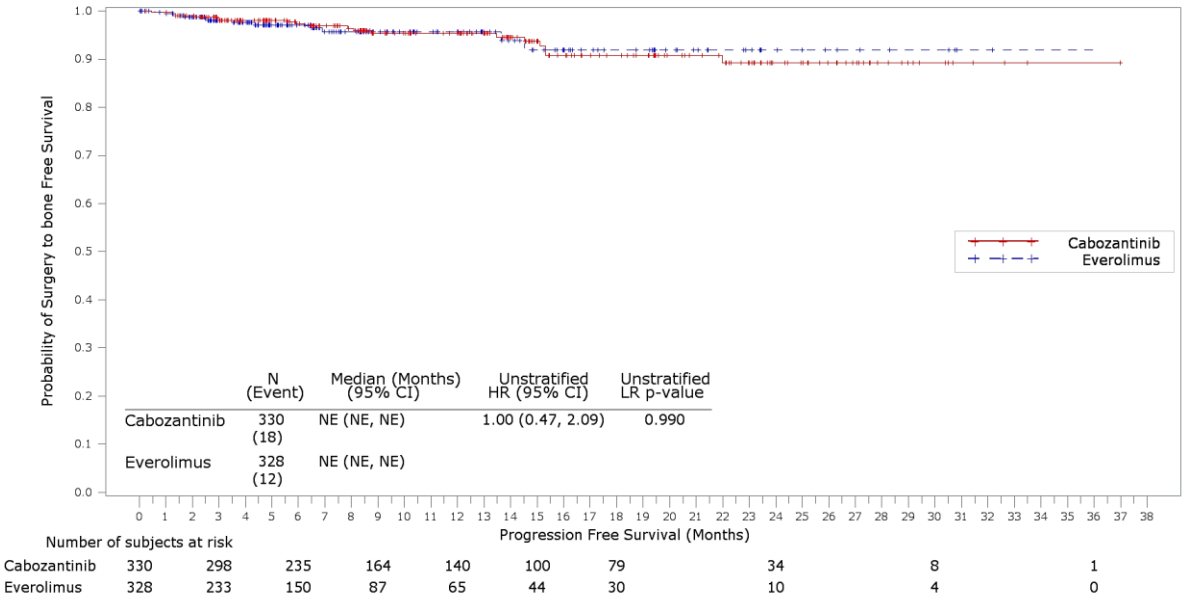


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

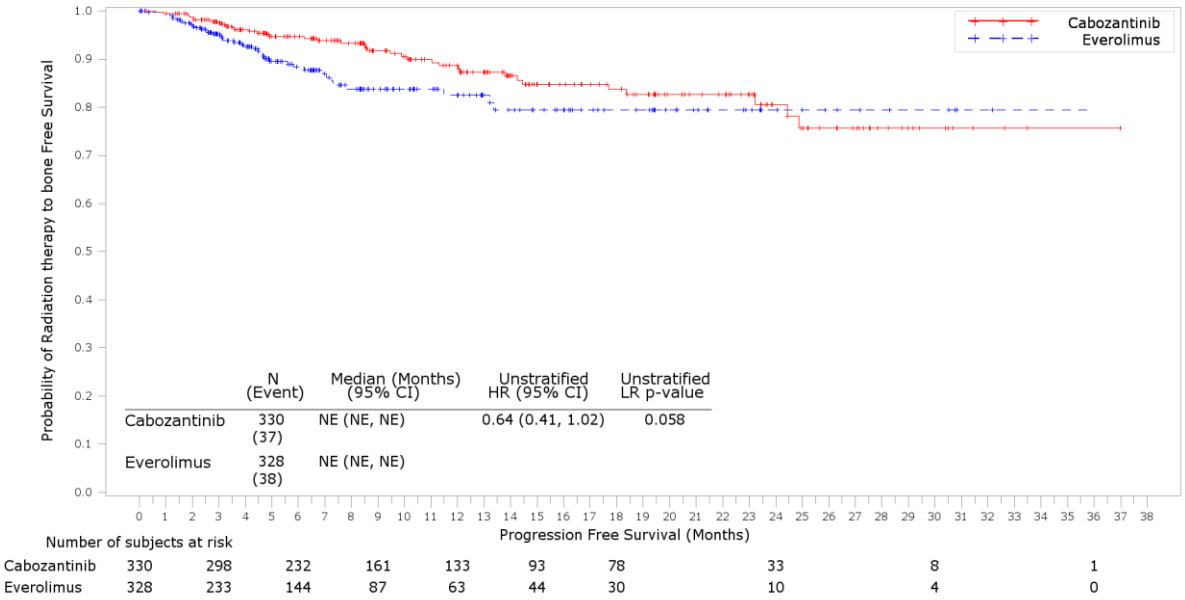


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für das Auftreten einer Knochenbestrahlung in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

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.

4.3.1.3.1.5 FKSI-DRS – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
METEOR	Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus den Lebensqualitätsfragebögen FKSI-19 bzw. FKSI-15 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus neun Fragen, welche die im Zusammenhang mit Nierenkrebs vorwiegend stehenden Symptome (Energiemangel, Erschöpfung, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen. Analysen zum FKSI-DRS waren in der Studie nicht präspezifiziert. Die *post hoc* durchgeführten Analysen basieren auf den in der Studie erhobenen Daten des FKSI-19. Die Operationalisierung dieses Fragebogens ist in Tabelle 4-39 ausführlich beschrieben. <u>Responderanalysen:</u> Für den FKSI-DRS wurden *post hoc* Ereigniszeitanalysen durchgeführt, in der die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) erfasst wurde. Diese ist definiert als Zeit von Studieneinschluss bis zur ersten Verschlechterung von mindestens einer MID-Einheit im Vergleich zum Ausgangswert ohne weitere Verbesserung von mehr als einer MID-Einheit im Vergleich zum Ausgangswert (Anota et al., 2015). Für den FKSI-DRS beträgt die validierte MID 2-3 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 3 Punkten gewertet. Ergänzend wurde die Analyse mit MID=4 ausgewertet. Patienten wurden an dem Datum ihrer letzten Behandlung zensiert, falls keine definitive Verschlechterung beobachtet wurde. In die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population mit mindestens einer Bewertung zu Baseline und einer Bewertung unter Behandlung eingeschlossen.
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 TUDD: Time until definitive deterioration	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-DRS 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 des FKSI-DRS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Im Verlauf der Studie sank der Anteil der unter Beobachtung stehenden Patienten aufgrund von Studienabbrüchen und Todesfällen (siehe Tabelle 4-8), so dass zu Woche 32 im Cabozantinib-Arm bzw. zu Woche 20 im Everolimus-Arm lediglich ca. die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten den Fragebogen ausfüllen konnten. Somit war eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollumfänglich möglich. Die Bewertung des Gesundheitszustandes erfolgte durch die Patienten selbst; diese waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. In Tabelle 4-H sind die Rücklaufquoten des FKSI-DRS (Physical) Fragebogens dargestellt.

Tabelle 4-H: Rücklaufquoten des FKSI-DRS (Physical) Fragenbogens zur Symptomatik (ITT-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**	
Visite	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**
Datenschnitt 2, Oktober 2016 (finale Analyse)				
Ausgangswert	330 (100,00%)	324 (98,18%)	328 (100,00%)	313 (95,43%)
Woche 4	324 (98,18%)	308 (95,06%)	311 (94,82%)	287 (92,28%)
Woche 8	318 (96,36%)	297 (93,40%)	297 (90,55%)	259 (87,21%)
Woche 12	293 (88,79%)	278 (94,88%)	215 (65,55%)	202 (93,95%)
Woche 16	291 (88,18%)	268 (92,10%)	241 (73,48%)	183 (75,93%)
Woche 20	244 (73,94%)	233 (95,49%)	158 (48,17%)	150 (94,94%)
Woche 24	263 (79,70%)	225 (85,55%)	181 (55,18%)	141 (77,90%)
Woche 32	227 (68,79%)	190 (83,70%)	137 (41,77%)	104 (75,91%)
Woche 40	189 (57,27%)	152 (80,42%)	98 (29,88%)	73 (74,49%)
Woche 48	152 (46,06%)	136 (89,47%)	79 (24,09%)	62 (78,48%)
Woche 56	128 (38,79%)	111 (86,72%)	65 (19,82%)	50 (76,92%)
Woche 64	97 (29,39%)	91 (93,81%)	46 (14,02%)	39 (84,78%)
Woche 72	82 (24,85%)	77 (93,90%)	31 (9,45%)	28 (90,32%)
Woche 80	78 (23,64%)	68 (87,18%)	34 (10,37%)	25 (73,53%)
Woche 88	57 (17,27%)	55 (96,49%)	18 (5,49%)	14 (77,78%)
Woche 96	48 (14,55%)	45 (93,75%)	15 (4,57%)	12 (80,00%)
Woche 104	37 (11,21%)	28 (75,68%)	13 (3,96%)	8 (61,54%)
30-Tage Follow-Up nach Behandlung	215 (65,15%)	165 (76,74%)	231 (70,43%)	172 (74,46%)

a: Prozentuale Anteile basierend auf der Anzahl randomisierter Patienten.
b: Prozentuale Anteile pro Visite basierend auf der Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind.

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 4-26: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung des MMRM) – ITT-Population

Studie METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		
	N	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**Effekt-stärke[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
FKSI-DRS (9-Item-Version)	318	-0,8371 (4,7519)	297	-1,2385 (4,6850)	0,401 [0,111; 0,692] (4,733)	0,007	0,085
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
FKSI-DRS (9-Item-Version)	318	-1,0934 (4,7807)	297	-1,4861 (4,6275)	0,393 [0,120; 0,666] (4,727)	0,005	0,083
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
FKSI-DRS (9-Item-Version)	318	-1,1104 (4,8064)	297	-1,5418 (4,6605)	0,431 [0,149; 0,714] (4,755)	0,003	0,091

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: Effektstärke = MWD/gepoolte Standardabweichung (sd). Werte (Absolutbetrag) der Effektstärke ≥0,500 werden als klinisch bedeutsam erachtet (Sloan et al., 2005).

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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sd: Standardabweichung

Tabelle 4-27: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung der Ereigniszeitanalyse) – ITT-Population

Studie: METEOR		**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**
	MID	**N**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI][b] p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)								
FKSI-DRS (9-Item-Version)	3	318	183 (58)	5,59 [3,94; 9,26]	297	196 (66)	2,83 [2,76; 3,71]	0,673 [0,549; 0,826] 0,0001
	4	318	172 (54)	5,59 [4,14; 11,2]	297	176 (59)	3,84 [2,99; 5,55]	0,771 [0,624; 0,952] 0,0157

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index disease-related symptoms; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population mit mindestens einer Bewertung zu Baseline und unter Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit definitiver Verschlechterung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TUDD: Time until definitive deterioration

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) war die aus dem MMRM geschätzte Änderung des FKSI-DRS gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -1,1104; sd=4,8064) geringer als unter Everolimus (LS mean: -1,5418; sd=4,6605). Mit anderen Worten war die Verschlechterung des Gesundheitszustands von Cabozantinib weniger ausgeprägt als unter Everolimus. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI]: 0,431 [0,149; 0,714]; p=0,003) (Tabelle 4-26). Die Auswertung der finalen Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomatik anhand des FKSI-DRS zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MID=3; HR [95%-KI]: 0,673 [0,549; 0,826]; p=0,0001 (siehe Tabelle 4-27). Abbildung 4-16 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Studienarme dar. Eine Sensitivitätsanalyse mit MID=4 bestätigte diesen Vorteil (HR [95%-KI]: 0,771 [0,624; 0,952], p=0,0157).

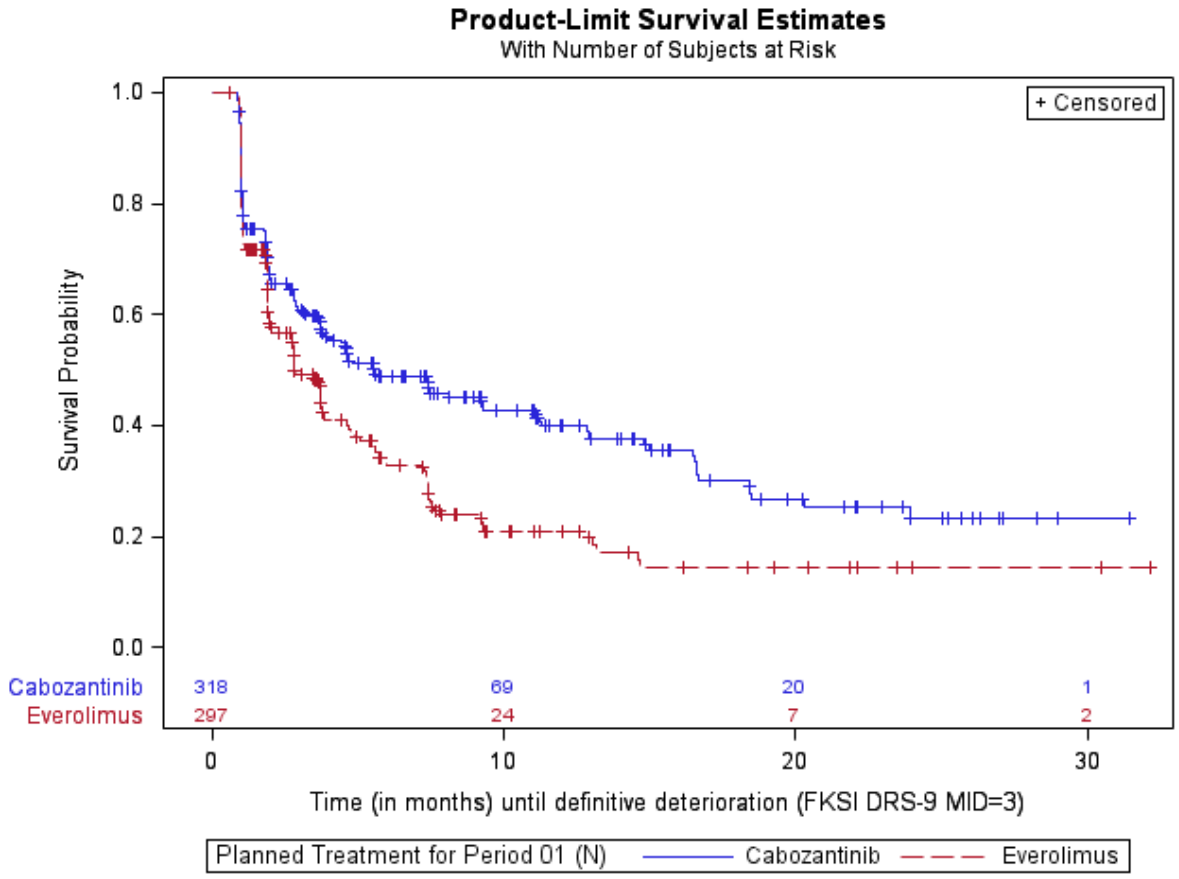


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) um ≥3 Punkte im FKSI-DRS (9-Item Version) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

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.

4.3.1.3.1.6 EQ-VAS – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
METEOR	Der Gesundheitszustand wurde mittels Selbsteinschätzung der Patienten durch den EuroQoL-Fragebogen, bestehend aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D) und einer visuellen Analogskala (EQ-VAS) erfasst. Der Fragebogen war vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen. 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. Um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu untersuchen wurde im Studienprotokoll festgelegt, für die EQ-VAS und den EQ-Index jeweils ein MMRM zu berechnen. Als abhängige Variable wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet; als unabhängige Variablen (Fixed Effects) beinhaltete das Modell den Ausgangswert, die Behandlungsgruppe, die Visite und die Stratifikationsfaktoren der Randomisierung. Die Analyse des EQ-VAS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Analyse des EQ-Index wurde nur für Patienten der ITT-Population aus denjenigen Ländern durchgeführt, zu denen ein Umrechnungsfaktor zur Ermittlung des EQ-Index zur Verfügung stand. 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.
EQ-5D: Messinstrument der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Bestimmung der Lebensqualität; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS 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 des EQ-VAS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Im Verlauf der Studie sank der Anteil der unter Beobachtung stehenden Patienten aufgrund von Studienabbrüchen und Todesfällen (siehe Tabelle 4-8), so dass zu Woche 32 im Cabozantinib-Arm bzw. zu Woche 20 im Everolimus-Arm lediglich ca. die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten den Fragebogen ausfüllen konnten. Somit war eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollumfänglich möglich. Die Bewertung des Gesundheitszustandes erfolgte durch die Patienten selbst; diese waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. In Tabelle 4-I sind die Rücklaufquoten des EQ5D-VAS Fragebogens dargestellt.

Tabelle 4-I: Rücklaufquoten des EQ-VAS Fragenbogens zum Gesundheitszustand (ITT-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**	
Visite	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**
Datenschnitt 2, Oktober 2016 (finale Analyse)				
Ausgangswert	330 (100,00%)	323 (97,88%)	328 (100,00%)	314 (95,73%)
Woche 4	324 (98,18%)	307 (94,75%)	311 (94,82%)	287 (92,28%)
Woche 8	318 (96,36%)	294 (92,45%)	297 (90,55%)	264 (88,89%)
Woche 12	293 (88,79%)	279 (95,22%)	215 (65,55%)	205 (95,35%)
Woche 16	291 (88,18%)	271 (93,13%)	241 (73,48%)	184 (76,35%)
Woche 20	244 (73,94%)	234 (95,90%)	158 (48,17%)	151 (95,57%)
Woche 24	263 (79,70%)	224 (85,17%)	181 (55,18%)	141 (77,90%)
Woche 32	227 (68,79%)	193 (85,02%)	137 (41,77%)	103 (75,18%)
Woche 40	189 (57,27%)	156 (82,54%)	98 (29,88%)	73 (74,49%)
Woche 48	152 (46,06%)	136 (89,47%)	79 (24,09%)	62 (78,48%)
Woche 56	128 (38,79%)	111 (86,72%)	65 (19,82%)	50 (76,92%)
Woche 64	97 (29,39%)	91 (93,81%)	46 (14,02%)	38 (82,61%)
Woche 72	82 (24,85%)	79 (96,34%)	31 (9,45%)	29 (93,55%)
Woche 80	78 (23,64%)	67 (85,90%)	34 (10,37%)	26 (76,47%)
Woche 88	57 (17,27%)	55 (96,49%)	18 (5,49%)	14 (77,78%)
Woche 96	48 (14,55%)	45 (93,75%)	15 (4,57%)	13 (86,67%)
Woche 104	37 (11,21%)	28 (75,68%)	13 (3,96%)	9 (69,23%)
30-Tage Follow-Up nach Behandlung	215 (65,15%)	166 (77,21%)	231 (70,43%)	170 (73,59%)

a: Prozentuale Anteile basierend auf der Anzahl randomisierter Patienten.
b: Prozentuale Anteile pro Visite basierend auf der Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind.

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 4-30: Ergebnisse für EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population (Auswertung des MMRM[a])

Studie METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**	
	N	**LS mean (sd)**	**N**	**LS mean (sd)**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)						
EQ-VAS	317	-1,3203 (17,275)	304	-1,2693 (16,159)	-0,051 [-1,061; 0,959] (16,808)	0,921
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)						
EQ-VAS	317	-2,5875 (17,093)	304	-2,3599 (16,16)	-0,228 [-1,167; 0,712] (16,718)	0,634
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)						
EQ-VAS	317	-2,0255 (17,043)	304	-1,8992 (16,202)	-0,126 [-1,044; 0,791] (16,715)	0,787

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; LS mean: Least squares Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sd: Standardabweichung

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 war die geschätzte Änderung des EQ-VAS gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf dem MMRM, unter Cabozantinib (LS mean: -2,0255; sd=17,043) und unter Everolimus (LS mean: -1,8992; sd=16,202) vergleichbar. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,126 [-1,044; 0,791]; p=0,787) (Tabelle 4-30). Die Behandlungen mit Cabozantinib und Everolimus haben somit, gemessen anhand der EQ-VAS, eine ähnlich geringe Auswirkung auf den Gesundheitszustand. Die Auswertung der finalen Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

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.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Darlegung der UE differenziert nach SOC und PT und Schweregrad

Mit Erscheinen des Beschlusses und der tragenden Gründe am 20. April 2017 sprach der G-BA unter anderem folgende Auflage der Befristung aus:

„Alle Nebenwirkungen sollen für den 3. Datenschnitt adäquat und vollständig ausgewertet vorgelegt werden. Dabei sollen die UE differenziert nach SOC und PT und Schweregrad (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE [CTCAE ≥ Grad 3]) und Abbrüche wegen UE auf Basis des 3. Datenschnitts dargelegt werden, um spezifische UE identifizieren zu können.“

Ipsen Pharma GmbH möchte hiermit den Auflagen des G-BA nachkommen. Die entsprechende Darlegung (finale Analyse vom 2. Oktober 2016) nach SOC und PT der UE, SUE sowie UE welche zum Therapieabbruch führten, erfolgte in Anhang 4-G, Anhang 4-H und Anhang 4-I. In jeder dieser Tabellen sind die Ereignisse zusätzlich nach Schweregrad (CTCAE) gegliedert dargestellt.

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
METEOR	Erfasst wurden während der Studie neue und sich verschlechternde UE ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Behandlung in der Studie permanent abzubrechen (sowie in Bezug auf schwerwiegende therapieassoziierte UE darüber hinaus). Informationen zu UE wurden bei den Studienvisiten gesammelt und konnten auch jederzeit telefonisch oder als spontaner Patientenbericht gemeldet werden. (Bestimmte andauernde UE, einschließlich aller andauernden SUE, wurden länger als 30 Tage nach der Entscheidung des permanenten Behandlungsabbruchs weiterverfolgt.) Für die Analyse wurden die UE anhand von MedDRA (Version 17.0 oder höher) kodiert und in SOC und PT kategorisiert. Der Schweregrad von UE wurde durch den Prüfarzt gemäß CTCAE (Version 4) bewertet. Der Prüfarzt beurteilte darüber hinaus jedes UE als behandlungsassoziiert oder nicht. Alle Analysen von UE wurden basierend auf der Safety-Population durchgeführt. Es wurden nur UE, die nach der ersten Behandlung auftraten, berücksichtigt. Pro Behandlungsarm wurden die Anzahl und der Anteil von Patienten mit diversen UE berechnet. <u>Spezifische UE:</u> UE folgender SOC und PT sind für das Nierenzellkarzinom relevant und für die Wirkstoffe Cabozantinib und Everolimus von besonderer Bedeutung: SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit PT „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit PT „Diarrhoe“ SOC „Gefäßerkrankungen“ mit PT „Hypertonie“ SOC „Erkrankungen des Blutes“ mit PT „Anämie“ PT „Pneumonitis“ <u>Statistische Analyse:</u> Für die Nutzenbewertung wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten UE) durchgeführt. Als Effektmaß wurde das HR mittels Cox-Regressionsmodell berechnet. Es werden folgende Auswertungen betrachtet: Zeit bis zum ersten SUE Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte Zeit bis zum ersten spezifischen UE (separate Auswertung je oben angegebener SOC und PT) Zeit bis zum ersten spezifischen UE von CTCAE-Grad ≥3 (separate Auswertung je oben angegebener PT) <u>Zusatzanalyse:</u> Darstellung der oben beschriebenen Analysen zu SUE, UE von CTCAE-Grad ≥3 und UE, welches zum Therapieabbruch führte, ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard ratio; MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; Safety-Population: Bestehend aus allen behandelten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung ensprechend der tatsächlichen Behandlung; PT: Preferred term; SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials der UE 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 UE 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 UE zwischen den Studienarmen deutlich. Aus diesem Grund werden in der Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten UE) für die verschiedenen UE herangezogen. Diese Auswertungen haben höhere Aussagekraft als die Betrachtung naiver Raten, da sie Patienten mit vorzeitigem Studieende zensieren und somit auf die tatsächliche Expositionsdauer (+30 Tage) adjustieren. Es ist dennoch zu beachten, dass die Zensierungen informativ (und zwar durch Tod oder Therapieabbruch, z. B. nach Progression) erfolgen. Bei Patienten, die früher aus der Studie ausscheiden, ist tendenziell ein schlechteres Sicherheitsprofil anzunehmen, so dass UEs, die diese Patienten nach Zensierung entwickelt hätten, nicht in der Analyse erfasst werden können. Da für Everolimus eine höherere Anzahl an Zensierungen und eine kürzere Expositionszeit vorlag, bleibt festzuhalten, dass die Effektschätzer der hier präsentierten Ereigniszeitanalysen eine systematische Abweichung zuungunsten des länger beobachteten Studienarms (Cabozantinib) zeigen.

Die wichtigsten Auswertungen basieren auf schweren (CTCAE-Grad ≥3) bzw. schwerwiegenden UE sowie UE, 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. Auswertungen jeglicher UE (alle UE) wurden in der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da bereits zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse in beiden Studienarmen 100% der Patienten mindestens ein UE hatten.

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 4-33: Ergebnisse für UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=331)**		**Everolimus (N=322)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)					
Zeit bis zum ersten SUE	131 (40)	12,9 [9,2; NE]	139 (43)	8,2 [6,5; 12,5]	0,74 [0,58; 0,95] 0,01594
Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3	248 (75)	2,1 [1,6; 2,7]	211 (66)	3,6 [2,8; 4,5]	1,24 [1,03; 1,50] 0,01897
Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte	63 (19)	NE [NE; NE]	81 (25)	NE [NE; NE]	0,60 [0,43; 0,83] 0,00222
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)					
Zeit bis zum ersten SUE	153 (46)	12,2 [10,1; 17,1]	149 (46)	8,3 [6,5; 12,9]	0,78 [0,62; 0,98] 0,0346
Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3	261 (79)	2,10 [1,64; 2,66]	218 (68)	3,61 [2,79; 4,53]	1,24 [1,03; 1,48] 0,0201
Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte	78 (24)	NE [NE; NE]	89 (28)	NE [15,08; NE]	0,63 [0,46; 0,86] 0,0032
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)					
Zeit bis zum ersten SUE	162 (49)	12,2 [10,1; 16,0]	154 (48)	8,3 [6,5; 12,9]	0,78 [0,62; 0,98] 0,030
Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3	267 (81)	2,1 [1,6; 2,7]	222 (69)	3,6 [2,8; 4,5]	1,23 [1,03; 1,48] 0,020
Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte	91 (27)	NE [27,5; NE] 25%-Perzentil: 10,4 Monate	95 (30)	26,2 [14,3; NE] 25%-Perzentil: 4,7 Monate	0,68 [0,51; 0,91] 0,009

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-Systems 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-34: Ergebnisse für spezifische UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=331)**		**Everolimus (N=322)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	238 (72)	1,2 [1,0; 1,5]	206 (64)	1,4 [1,0; 2,3]	1,10 [0,91; 1,33] 0,3024
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom alle CTCAE-Grade	139 (42)	NE [12,6; NE]	19 (5,9)	NE [NE; NE]	8,78 [5,43; 14,20] <0,0001
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom CTCAE-Grad ≥3	27 (8,2)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	8,087 [2,449; 26,703] <0,0001
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	312 (94)	0,6 [0,5; 0,7]	242 (75)	0,9 [0,7; 1,3]	1,77 [1,49; 2,10] <0,0001
PT Diarrhoe alle CTCAE-Grade	245 (74)	1,5 [1,3; 1,8]	89 (27,6)	NE [13,6; NE]	3,94 [3,08; 5,04] <0,0001
PT Diarrhoe CTCAE-Grad ≥3	38 (11,5)	NE [NE; NE]	7 (2,2)	NE [NE; NE]	4,784 [2,133; 10,728] <0,0001
SOC Gefäßerkrankungen	147 (44)	NE [8,1; NE]	47 (15)	NE [NE; NE]	3,89 [2,80; 5,41] <0,0001
PT Hypertonie alle CTCAE-Grade	122 (36,9)	NE [NE; NE]	23 (7,1)	NE [NE; NE]	6,15 [3,94; 9,61] <0,0001
PT Hypertonie CTCAE-Grad ≥3	49 (14,8)	NE [NE; NE]	10 (3,1)	NE [NE; NE]	4,818 [2,438; 9,519] <0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes	77 (23)	NE [NE; NE]	137 (43)	NE [12,8; NE]	0,45 [0,34; 0,60] <0,0001
PT Anämie alle CTCAE-Grade	56 (16,9)	NE [NE; NE]	123 (38,2)	12,8 [7,5; NE]	0,28 [0,21; 0,39] <0,0001
PT Anämie CTCAE-Grad ≥3	18 (5,4)	NE [NE; NE]	50 (15,5)	NE [NE; NE]	0,262 [0,152; 0,450] <0,0001
PT Pneumonitis alle CTCAE-Grade	0 (0,0)	NE [NE; NE]	33 (10)	NE [NE; NE]	POR[c]: 0,12 [0,06; 0,24] <0,001
PT Pneumonitis CTCAE-Grad ≥3	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6 (1,9)	NE [NE; NE]	POR[c]: 0,13 [0,03; 0,65] 0,0127

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-Systems herangezogen.

c: Peto Odds Ratio und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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; POR: Peto Odds Ratio; PT: Preferred term; RCT: Randomsierte kontrollierte Studie; SOC: System organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-35: Ergebnisse für spezifische UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=331)**		**Everolimus (N=322)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	245 (74)	1,2 [1,0; 1,5]	208 (65)	1,3 [1,0; 1,9]	1,03 [0,85; 1,24] 0,766
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom alle CTCAE-Grade	143 (43)	NE [12,2; NE]	19 (6)	NE [NE; NE]	8,95 [5,54; 14,46] <0,001
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom CTCAE-Grad ≥3	27 (8)	NE [NE; NE]	3 (1)	NE [NE; NE]	8,40 [2,55; 27,74] <0,001
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	313 (95)	0,6 [0,5; 0,7]	248 (77)	0,9 [0,7; 1,3]	1,73 [1,46; 2,05] <0,001
PT Diarrhoe alle CTCAE-Grade	249 (75)	1,5 [1,4; 1,8]	92 (29)	22,3 [17,9, NE]	3,95 [3,09; 5,04] <0,001
PT Diarrhoe CTCAE-Grad ≥3	43 (13)	NE [22,4; NE]	7 (2)	NE [NE; NE]	5,18 [2,33; 11,55] <0,001
SOC Gefäßerkrankungen	153 (46)	12,8 [6,1; NE]	53 (16)	NE [19,5; NE]	3,19 [2,33; 4,37] <0,001
PT Hypertonie alle CTCAE-Grade	121 (37)	NE [NE; NE]	26 (8)	NE [19,5, NE]	5,23 [3,42; 8,00] <0,001
PT Hypertonie CTCAE-Grad ≥3	49 (15)	NE [NE; NE]	12 (4)	NE [21,5, NE]	3,95 [2,10; 7,44] <0,001
SOC Erkrankungen des Blutes	84 (25)	NE [NE; NE]	142 (44)	8,2 [5,5; 18,1]	0,37 [0,28; 0,49] <0,001
PT Anämie alle CTCAE-Grade	61 (18)	NE [NE; NE]	130 (40)	11,1 [7,5, 19,9]	0,28 [0,20; 0,38] <0,001
PT Anämie CTCAE-Grad ≥3	19 (5,7)	NE [NE; NE]	53 (17)	NE [21,3; NE]	0,25 [0,14; 0,42] <0,001
PT Pneumonitis alle CTCAE-Grade	0 (0,0)	NE [NE; NE]	33 (10)	NE [NE; NE]	POR[c]: 0,12 [0,06; 0,24] <0,001
PT Pneumonitis CTCAE-Grad ≥3	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6 (1,9)	NE [NE; NE]	POR[c]: 0,13 [0,03; 0,65] 0,0127

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-Systems herangezogen.

c: Peto Odds Ratio und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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; POR: Peto Odds Ratio; PT: Preferred term; RCT: Randomsierte kontrollierte Studie; SOC: System organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-36: Ergebnisse für spezifische UE (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=331)**		**Everolimus (N=322)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	247 (75)	1,2 [1,0; 1,5]	208 (65)	1,3 [1,0; 1,9]	1,03 [0,86; 1,24] 0,717
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom alle CTCAE-Grade	145 (44)	27,2 [12,2; NE]	19 (6)	NE [NE; NE]	9,03 [5,59; 14,58] <0,001
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom CTCAE-Grad ≥3	28 (8,5)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	8,55 [2,59; 28,17] <0,001
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	313 (95)	0,6 [0,5; 0,7]	250 (78)	0,9 [0,7; 1,3]	1,73 [1,46; 2,05] <0,001
PT Diarrhoe alle CTCAE-Grade	249 (75)	1,5 [1,4; 1,8]	95 (30)	22,7 [17,9; NE]	3,85 [3,02; 4,90] <0,001
PT Diarrhoe CTCAE-Grad ≥3	44 (13)	NE [NE; NE]	8 (2,5)	NE [NE; NE]	4,43 [2,07; 9,44] <0,001
SOC Gefäßerkrankungen	157 (47)	12,8 [6,1; NE]	53 (16)	NE [NE; NE]	3,23 [2,36; 4,41] <0,001
PT Hypertonie alle CTCAE-Grade	123 (37)	NE [NE; NE]	26 (8)	NE [NE; NE]	5,29 [3,46; 8,09] <0,001
PT Hypertonie CTCAE-Grad ≥3	51 (15)	NE [NE; NE]	12 (3,7)	NE [NE; NE]	4,08 [2,17; 7,67] <0,001
SOC Erkrankungen des Blutes	90 (27)	36,8 [NE, NE]	142 (44)	8,2 [5,5; 18,1]	0,38 [0,29; 0,50] <0,001
PT Anämie alle CTCAE-Grade	67 (20)	NE [NE; NE]	130 (40)	11,1 [7,5; 19,9]	0,29 [0,22; 0,40] <0,001
PT Anämie CTCAE-Grad ≥3	22 (6,6)	NE [NE; NE]	55 (17)	NE [NE; NE]	0,25 [0,15; 0,41] <0,001
PT Pneumonitis alle CTCAE-Grade	0 (0,0)	NE [NE; NE]	34 (11)	NE [NE; NE]	POR[c]: 0,12 [0,06; 0,24] <0,001
PT Pneumonitis CTCAE-Grad ≥3	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6 (1,9)	NE [NE; NE]	POR[c]: 0,13 [0,03; 0,65] 0,0127

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-Systems herangezogen.

c: Peto Odds Ratio und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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; POR: Peto Odds Ratio; PT: Preferred term; RCT: Randomsierte kontrollierte Studie; SOC: System organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE beziehen sich auf den Datenschnitt der finalen Analyse vom 2. Oktober 2016. Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE

Bei 162 Patienten (49%) im Cabozantinib-Arm und 154 Patienten (48%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib-Arm mit 12,2 [10,1; 16,0] Monaten wesentlich länger als im Everolimus-Arm mit 8,3 [6,5; 12,9] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,030). Abbildung 4-17 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE dar.

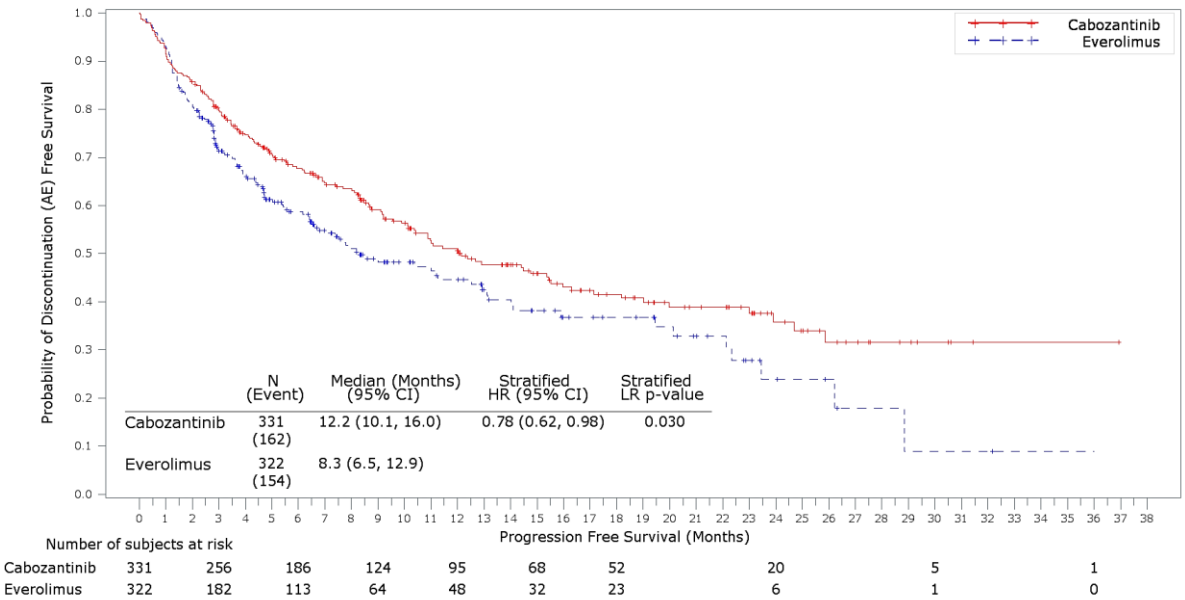


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten SUE in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

UE von CTCAE-Grad ≥3

Bei 267 Patienten (81%) im Cabozantinib-Arm und 222 Patienten (69%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE 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 Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,48], p=0,020). Aufgrund der

deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt. Abbildung 4-18 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 dar.

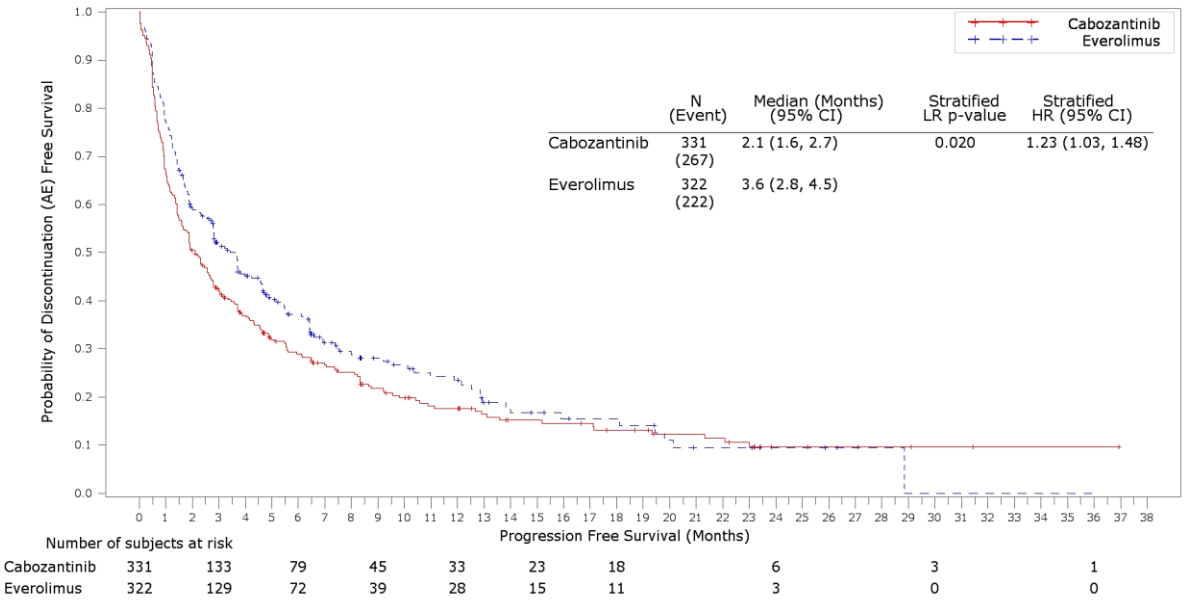


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

Therapieabbrüche aufgrund eines UE

Im Cabozantinib-Arm führte bei 91 Patienten (27%) und im Everolimus-Arm bei 95 Patienten (30%) ein UE zum Therapieabbruch. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, im Cabozantinib-Arm wesentlich länger als im Everolimus-Arm (25%-Perzentil: 10,4 Monate unter Cabozantinib vs 4,7 Monate unter Everolimus). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Therapieabbruchs aufgrund von UE um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]; p=0,009). Abbildung 4-19 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, dar.

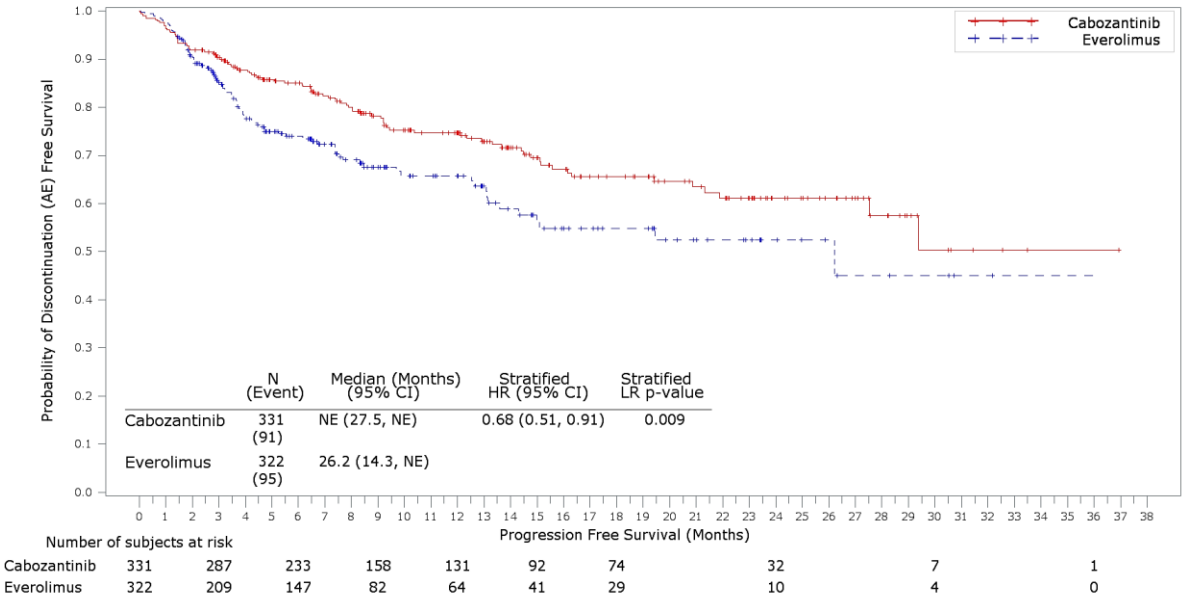


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

Spezifische UE

Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Unter Cabozantinib hatten 75% (n=247) mindestens einmal das UE mit dieser SOC. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 65% (n=208) mindestens einmal das UE mit der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm keine statistisch signifikante Veränderung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR [95%-KI]: 1,03 [0,86; 1,24], p=0,717).

PT „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“

Unter Cabozantinib hatten 44% (n=145) mindestens einmal das UE „PPE“, wobei bei 8,5% (n=28) aller Patienten das Ereignis CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 6% (n=19) mindestens einmal das UE „PPE“ und bei 1% (n=3) aller Patienten das Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines schweren „PPE“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 8,55 [2,59; 28,17], p<0,001).

SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“

Unter Cabozantinib hatten 95% (n=313) mindestens einmal das UE mit dieser SOC. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 78% (n=250) mindestens einmal das UE mit der SOC

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR [95%-KI]: 1,73 [1,46; 2,05]; p <0,001).

PT „Diarrhoe“

Unter Cabozantinib erfuhren 75% (n=249) mindestens einmal das UE „Diarrhoe“, wobei bei 13% (n=44) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 30% (n=95) mindestens einmal das UE „Diarrhoe“ und bei 3% (n=8) aller Patienten das UE „Diarrhoe“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Diarrhoe“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 4,43 [2,07; 9,44]; p<0,001). In keinem der Behandlungsarme kam es zu lebensbedrohlicher Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥4.

SOC „Gefäßerkrankungen“

Unter Cabozantinib hatten 47% (n=157) mindestens einmal das UE mit dieser SOC. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 16% (n=53) mindestens einmal das UE mit der SOC „Gefäßerkrankungen“. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC „Gefäßerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 3,23 [2,36; 4,41], p<0,001).

PT „Hypertonie“

Unter Cabozantinib erfuhren 37% (n=123) mindestens einmal das UE „Hypertonie“, wobei bei 15% (n=51) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 8% (n=26) mindestens einmal das UE „Hypertonie“ und bei 4% (n=12) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Hypertonie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 4,08 [2,17; 7,67], p<0,001).

SOC „Erkrankungen des Blutes“

Unter Cabozantinib hatten 27% (n=90) mindestens einmal das UE mit dieser SOC. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 44% (n=142) mindestens einmal das UE mit der SOC „Erkrankungen des Blutes“. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC „Erkrankungen des Blutes“ (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,50], p<0,001).

PT „Anämie“

Unter Cabozantinib erfuhren 20% (n=67) mindestens einmal das UE „Anämie“, wobei bei 7% (n=22) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 40% (n=130) mindestens einmal das UE „Anämie“ und bei 17% (n=55) aller Patienten das UE „Anämie“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das

erste Auftreten einer schweren „Anämie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 0,25 [0,15; 0,41], p<0,001).

PT „Pneumonitis“

Unter Cabozantinib hatte kein Patient das UE „Pneumonitis“. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 11% (n=34) mindestens einmal das UE „Pneumonitis“ und bei 1,9% (n=6) aller Patienten erreichte das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Vergleich hatten - gemessen anhand des Peto-OR [95%-CI]: 0,13 [0,03; 0,65]; p=0,0127 - unter Cabozantinib statistisch signifikant weniger Patienten das UE „Pneumonitis“ vom Schweregrad CTCAE-Grad ≥3 (Hinweis: Da keine Ereignisse im Cabozantinib-Arm auftraten, war eine Time-to-Event-Analyse aus methodischen Gründen nicht durchführbar).

Zusatzanalysen für UE – Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Ungeachtet der kritisch betrachteten Forderung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017), stellt Ipsen Pharma GmbH aus Transparenzgründen zusätzliche Analysen für die Zeit bis zum ersten UE, ohne diejenigen Ereignisse dar, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sieht jedoch davon ab, diese zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Tabelle 4-37 zeigt eine Übersicht der PT, die in den Zusatzanalysen nicht als UE berücksichtigt werden.

Tabelle 4-37: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen

SOC	**PT (deutsch)**	**PT (englisch)**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Lymphangiosis carcinomatosa	Lymphangiosis carcinomatosa
	Bösartige Neubildung der Augenhöhle	Malignant neoplasm
	Knochenmetastasen	Metastases to bone
	Metastasen im Zentralnervensystem	Metastases to central nervous system
	Ovarialmetastasen	Metastases to ovary
	Metastasen zum Becken	Metastases to pelvis
	Wirbelsäulenmetastasen	Metastases to spine
	Hodenmetastasen	Metastases to testicle
	Bauchfellmetastasen	Metastases to peritoneum
	Metastasenschmerz	Metastatic pain
	Nierenzellkarzinom mit Metastasen	Metastatic renal cell carcinoma
	Nierenkrebs	Renal cancer
	Nierenzellkarzinom	Renal cell carcinoma
	Nierenkrebs mit Metastasen	Renal cancer metastatic
	Tumor-bedingtes Fieber	Tumour associated fever
	Tumorschmerzen	Tumour pain
	Tumorthrombose	Tumour thrombosis
PT: Preferred term; SOC: System organ class; UE: Unerwünschtes Ergebnis		

Tabelle 4-38: Ergebnisse für UE (Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib (N=331)**		**Everolimus (N=322)**		**Behandlungs-effekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)					
Zeit bis zum ersten SUE [c]	154 (47)	12,9 [10,4; 18,2]	144 (45)	11,1 [7,5; 14,1]	0,80 [0,63; 1,00], 0,052
Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 [c]	264 (80)	2,2 [1,7; 2,8]	219 (68)	3,6 [2,8; 4,6]	1,23 [1,03; 1,47], 0,023
Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte [c]	88 (27)	NE [27,5; NE]	87 (27)	26,2 [19,4; NE]	0,72 [0,54; 0,98], 0,036

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-Systems herangezogen.

c: Ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.

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, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für die Zeit bis zum ersten SUE (HR [95%-KI]: 0,80 [0,63; 1,00], p=0,052). Für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,47], p=0,023). Cabozantinib erreichte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Therapieabbruchs aufgrund von UE um 28% (0,72 [0,54; 0,98], p=0,036).

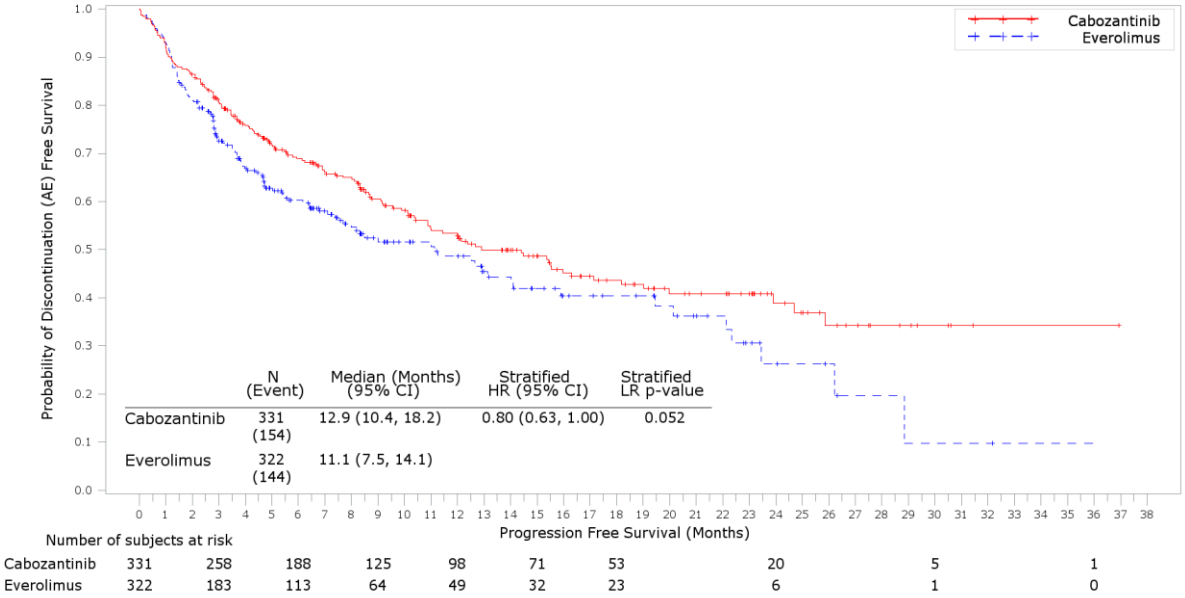


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten SUE (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

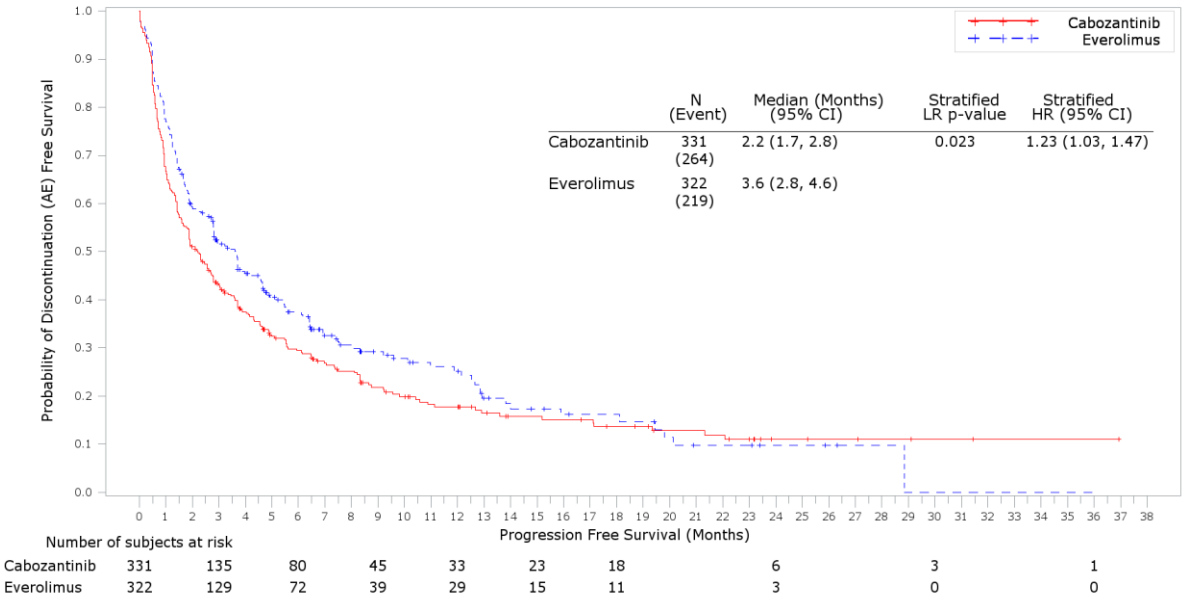


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

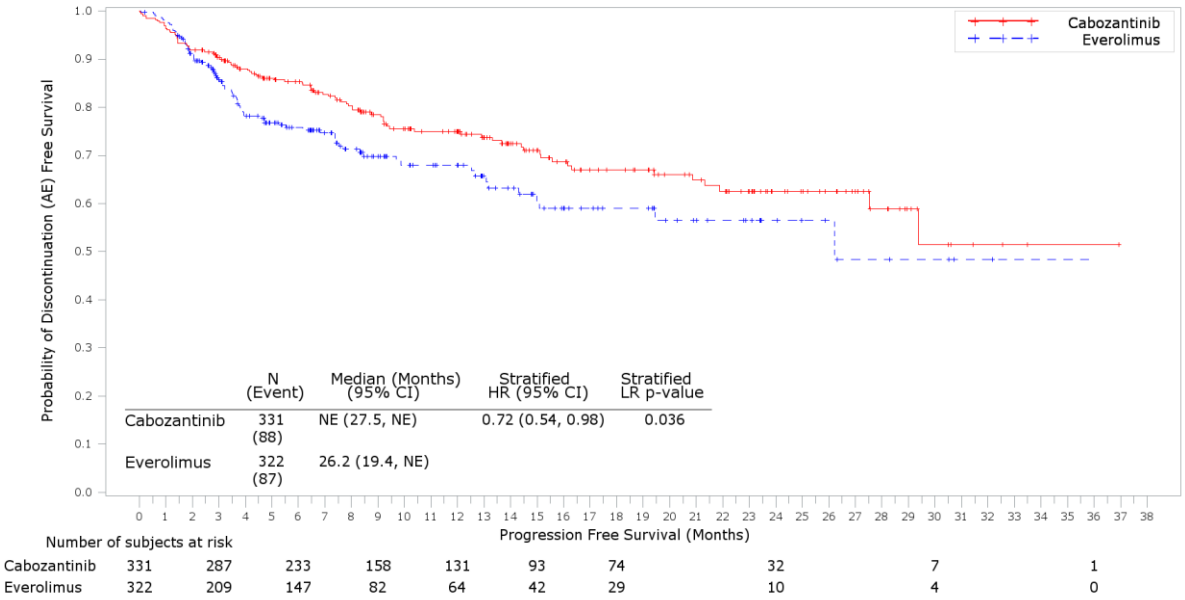


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

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.

4.3.1.3.1.8 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 4-39: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
METEOR	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels Selbsteinschätzung der Patienten durch den FKSI-19-Fragebogen erfasst. Der Unterschied zwischen dem FKSI-19 (Gesamtscore) und dem FKSI-15 (15-Item-Version) besteht lediglich darin, dass vier zusätzliche Fragen integriert wurden. Der Fragebogen war vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen. Analysen zum FKSI-15 wurden *post hoc* auf den in der Studie erhobenen Daten des FKSI-19 durchgeführt. 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 MMRM berechnet, um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu untersuchen. Als abhängige Variable wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet; als unabhängige Variablen (Fixed Effects) beinhaltete das Modell den Ausgangswert, die Behandlungsgruppe, die Visite und die Stratifikationsfaktoren der Randomisierung. Für die Analysen wurde die ITT-Population verwendet. Für die Nutzenbewertung wurde, zur Untersuchung von Subgruppeneffekten, zum präspezifizierten MMRM die Interaktion Behandlung*Subgruppe hinzugefügt. Um das Konvergenzkriterium dieses MMRM trotz der zum Ende der Studie geringen Patientenzahl zu erreichen, wurden im Modell nur Beobachtungen bis Woche 56 nach Baseline eingeschlossen. Durch diesen Ansatz wurden lediglich 27 Werte nicht berücksichtigt, dafür aber Konvergenz erreicht. 7 Patienten (=1,1%) (n=1 Cabozantinib, n=6 Everolimus), für die nur ein einziger Wert nach dem Ausgangswert (Post-Baseline-Wert) in der 30-tägigen Follow-up-Phase erhoben wurde, wurden dadurch nicht berücksichtigt. <u>Responderanalysen:</u> Für beide Scores wurden *post hoc* eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt, in der die Zeit bis zur TUDD erfasst wurde. Diese ist definiert als Zeit von Studieneinschluss bis zur ersten Verschlechterung von mindestens einer MID-Einheit im Vergleich zum Ausgangswert ohne weitere Verbesserung von mehr als einer MID-Einheit im Vergleich zum Ausgangswert (Anota et al., 2015). Für den FKSI-15 beträgt die validierte MID 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde für den FKSI-15 eine MID von 4 Punkten gewertet. Ergänzend wurde die Analyse mit MID=5 ausgewertet. Für den FKSI-19 Total Score wurden 5 Punkte als konservative Schätzung der MID gewählt. Ergänzend wurde die Analyse mit MID=4 ausgewertet. Patienten wurden an dem Datum ihrer letzten Behandlung zensiert, falls keine definitive Verschlechterung beobachtet wurde. In die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population mit mindestens einer Bewertung zu Baseline und einer Bewertung unter Behandlung eingeschlossen.

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; TUDD: Time until definitive deterioration

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 (FKSI-19 und FKSI-15) erfolgte für die ITT-Population. Im Verlauf der Studie sank der Anteil der unter Beobachtung stehenden Patienten aufgrund von Studienabbrüchen und Todesfällen (siehe Tabelle 4-8), so dass zu Woche 32 im Cabozantinib-Arm bzw. zu Woche 20 im Everolimus-Arm lediglich ca. die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten den Fragebogen ausfüllen konnten.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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. In Tabelle 4-J und Tabelle 4-K sind die Rücklaufquoten der jeweiligen Patientenfragebögen dargestellt.

Tabelle 4-J: Rücklaufquoten des FKSI-19 Fragenbogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ITT-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**	
Visite	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**
Datenschnitt 2, Oktober 2016 (finale Analyse)				
Ausgangswert	330 (100.00%)	324 (98.18%)	328 (100.00%)	313 (95.43%)
Woche 4	324 (98.18%)	308 (95.06%)	311 (94.82%)	287 (92.28%)
Woche 8	318 (96.36%)	297 (93.40%)	297 (90.55%)	259 (87.21%)
Woche 12	293 (88.79%)	278 (94.88%)	215 (65.55%)	202 (93.95%)
Woche 16	291 (88.18%)	268 (92.10%)	241 (73.48%)	183 (75.93%)
Woche 20	244 (73.94%)	233 (95.49%)	158 (48.17%)	150 (94.94%)
Woche 24	263 (79.70%)	225 (85.55%)	181 (55.18%)	141 (77.90%)
Woche 32	227 (68.79%)	190 (83.70%)	137 (41.77%)	104 (75.91%)
Woche 40	189 (57.27%)	152 (80.42%)	98 (29.88%)	73 (74.49%)
Woche 48	152 (46.06%)	136 (89.47%)	79 (24.09%)	62 (78.48%)
Woche 56	128 (38.79%)	111 (86.72%)	65 (19.82%)	50 (76.92%)
Woche 64	97 (29.39%)	91 (93.81%)	46 (14.02%)	39 (84.78%)
Woche 72	82 (24.85%)	77 (93.90%)	31 (9.45%)	28 (90.32%)
Woche 80	78 (23.64%)	68 (87.18%)	34 (10.37%)	25 (73.53%)
Woche 88	57 (17.27%)	55 (96.49%)	18 (5.49%)	14 (77.78%)
Woche 96	48 (14.55%)	45 (93.75%)	15 (4.57%)	12 (80.00%)
Woche 104	37 (11.21%)	28 (75.68%)	13 (3.96%)	8 (61.54%)
30-Tage Follow-Up nach Behandlung	215 (65.15%)	165 (76.74%)	231 (70.43%)	172 (74.46%)

a: Prozentuale Anteile basierend auf der Anzahl randomisierter Patienten.
b: Prozentuale Anteile pro Visite basierend auf der Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind.

Tabelle 4-K: Rücklaufquoten des FKSI-15 Fragenbogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ITT-Population)

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**	
Visite	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**	**Zahl (%) der Patienten, die noch in der Studie sind[a]**	**Zahl (%) der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen sind[b]**
Datenschnitt 2, Oktober 2016 (finale Analyse)				
Ausgangswert	330 (100,00%)	324 (98,18%)	328 (100,00%)	313 (95,43%)
Woche 4	324 (98,18%)	308 (95,06%)	311 (94,82%)	287 (92,28%)
Woche 8	318 (96,36%)	297 (93,40%)	297 (90,55%)	259 (87,21%)
Woche 12	293 (88,79%)	278 (94,88%)	215 (65,55%)	202 (93,95%)
Woche 16	291 (88,18%)	268 (92,10%)	241 (73,48%)	183 (75,93%)
Woche 20	244 (73,94%)	233 (95,49%)	158 (48,17%)	150 (94,94%)
Woche 24	263 (79,70%)	225 (85,55%)	181 (55,18%)	141 (77,90%)
Woche 32	227 (68,79%)	190 (83,70%)	137 (41,77%)	104 (75,91%)
Woche 40	189 (57,27%)	152 (80,42%)	98 (29,88%)	73 (74,49%)
Woche 48	152 (46,06%)	136 (89,47%)	79 (24,09%)	62 (78,48%)
Woche 56	128 (38,79%)	111 (86,72%)	65 (19,82%)	50 (76,92%)
Woche 64	97 (29,39%)	91 (93,81%)	46 (14,02%)	39 (84,78%)
Woche 72	82 (24,85%)	77 (93,90%)	31 (9,45%)	28 (90,32%)
Woche 80	78 (23,64%)	68 (87,18%)	34 (10,37%)	25 (73,53%)
Woche 88	57 (17,27%)	55 (96,49%)	18 (5,49%)	14 (77,78%)
Woche 96	48 (14,55%)	45 (93,75%)	15 (4,57%)	12 (80,00%)
Woche 104	37 (11,21%)	28 (75,68%)	13 (3,96%)	8 (61,54%)
30-Tage Follow-Up nach Behandlung	215 (65,15%)	165 (76,74%)	231 (70,43%)	172 (74,46%)

a: Prozentuale Anteile basierend auf der Anzahl randomisierter Patienten.
b: Prozentuale Anteile pro Visite basierend auf der Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind.

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 4-41: Ergebnisse für FKSI-19 und FKSI-15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung des MMRM) – ITT-Population

Studie METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		
	N	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**Effekt-stärke[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
FKSI-19 Total Score	318	-4,0090 (9,7230)	297	-2,5474 (9,4827)	-1,462 [-2,069; -0,854] (9,637)	<0,0001	-0,152
FKSI-15 Total Score	318	-1,9873 (7,5318)	297	-1,8878 (7,7177)	-0,099 [-0,576; 0,377] (7,609)	0,682	-0,013
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
FKSI-19 Total Score	318	-4,4041 (9,6529)	297	-2,8470 (9,3993)	-1,557 [-2,127; -0,988] (9,571)	<0,001	-0,163
FKSI-15 Total Score	318	-2,3051 (7,4876)	297	-2,1146 (7,6356)	-0,191 [-0,636; 0,255] (7,546)	0,401	-0,025
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
FKSI-19 Total Score	318	-4,4418 (9,7208)	297	-3,0210 (9,4597)	-1,421 [-2,009; -0,832] (9,631)	<0,001	-0,148
FKSI-15 Total Score	318	-2,3361 (7,5422)	297	-2,2680 (7,6782)	-0,068 [-0,529; 0,393] (7,597)	0,772	-0,009

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: Effektstärke = MWD/gepoolte Standardabweichung (sd). Werte (Absolutbetrag) der Effektstärke ≥0,500 werden als klinisch bedeutsam erachtet (Sloan et al., 2005).

FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; LS mean: Least squares Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sd: Standardabweichung

Tabelle 4-42: Ergebnisse für FKSI-19 und FKSI-15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung der Ereigniszeitanalyse) – ITT-Population

Studie: METEOR		**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**
	MID	**N**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI][b] p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)								
FKSI-19 Total Score	4	318	222 (70)	1,97 [1,87; 3,12]	297	208 (70)	2,76 [1,91; 3,58]	0,931 [0,770; 1,127] 0,4638
	5	318	214 (67)	2,76 [1,87; 3,71]	297	200 (67)	2,79 [1,97; 3,78]	0,923 [0,760; 1,120] 0,4162
FKSI-15 Total Score	4	318	205 (64)	3,68 [2,76; 4,63]	297	202 (68)	2,79 [1,91; 3,71]	0,802 [0,659; 0,975] 0,0269
	5	318	195 (61)	3,71 [2,79; 5,55]	297	189 (64)	3,71 [2,73; 4,63]	0,842 [0,688; 1,029] 0,0929

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population mit mindestens einer Bewertung zu Baseline und unter Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit definitiver Verschlechterung; TUDD: Time until definitive deterioration

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind Auswertungen des FKSI-19 und FKSI-15 jeweils anhand MMRM (Tabelle 4-41) und Ereigniszeitanalysen (Tabelle 4-42) durchgeführt worden. Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 stellen die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der beiden Skalen dar.

FKSI-19

Die Ergebnisse des MMRM zeigten eine signifikant höhere Verschlechterung des FKSI-19 Gesamtscores unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MWD [95%-KI]: -1,421 [-2,009; -0,832]; sd=9,631; p <0,001). Die Effektstärke, definiert als Quotient aus MWD und gepoolter Standardabweichung, ist mit einer Effektstärke von -0,148 aber nicht klinisch bedeutsam (da der Absolutbetrag dieses Wertes nicht 0,5 übersteigt) (Sloan et al., 2005).

Eine *post hoc* durchgeführte Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) zum FKSI-19 unter Verwendung einer MID von 5 Punkten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,923 [0,760; 1,120]; p=0,4162). In dieser Analyse war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] in den Behandlungsarmen vergleichbar (Cabozantinib 2,76 [1,87; 3,71] und Everolimus 2,79 [1,97; 3,78] Monate). Die Auswertungen des FKSI-19-Fragebogens zeigten somit eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

Nach Erreichen des Medians lassen sich aus den Kaplan-Meier-Kurven sogar bessere Ergebnisse von Cabozantinib, sprich tendenziell weniger Patienten mit definitiver Verschlechterung als unter Everolimus, ablesen (Abbildung 4-23).

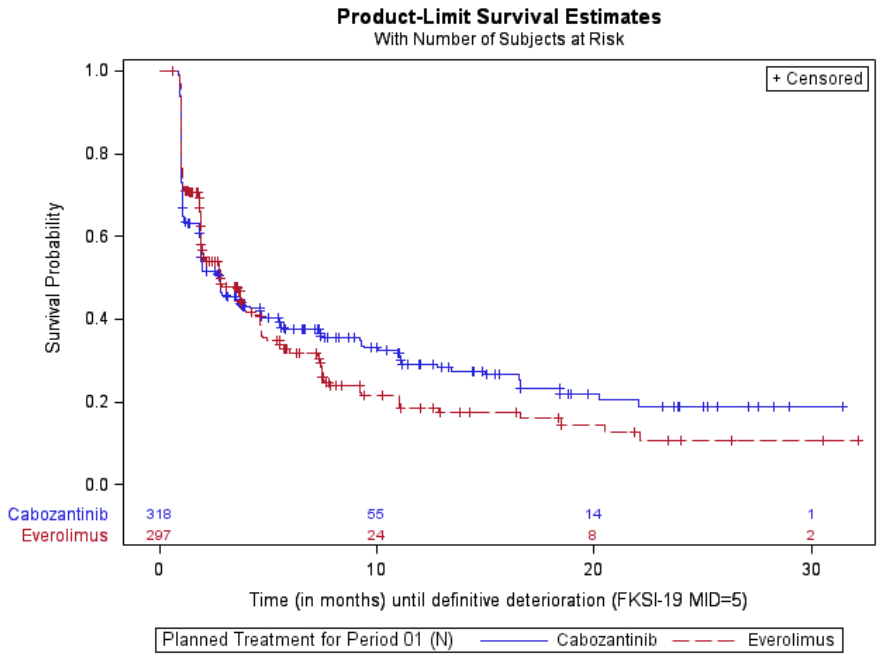


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) um ≥5 Punkte im FKSI-19 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

FKSI-15

Bezüglich des FKSI-15 war die aus dem MMRM geschätzte Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -2,3361; sd= 7,5422) vergleichbar mit der unter Everolimus (LS mean: -2,2680; sd= 7,6782). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus (MWD [95%-KI]: -0,068 [-0,529; 0,393]; sd= 7,597; p=0,772).

Die Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15 zeigten hingegen Vorteile im Cabozantinib-Arm. Unter Verwendung einer MID von 4 Punkten war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] im Cabozantinib-Arm mit 3,68 [2,76; 4,63] Monaten deutlich länger als im Everolimus-Arm (2,79 [1,91; 3,71] Monate). Das Cox-Regressionsmodell zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,802 [0,659; 0,975]; p=0,0269). Das Risko einer Verschlechterung des FKSI-15 von mindestens 4 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert – ohne weitere Verbesserung um diesen Wert – ist demnach für Patienten unter Cabozantinib um 20% geringer als für Patienten unter Everolimus.

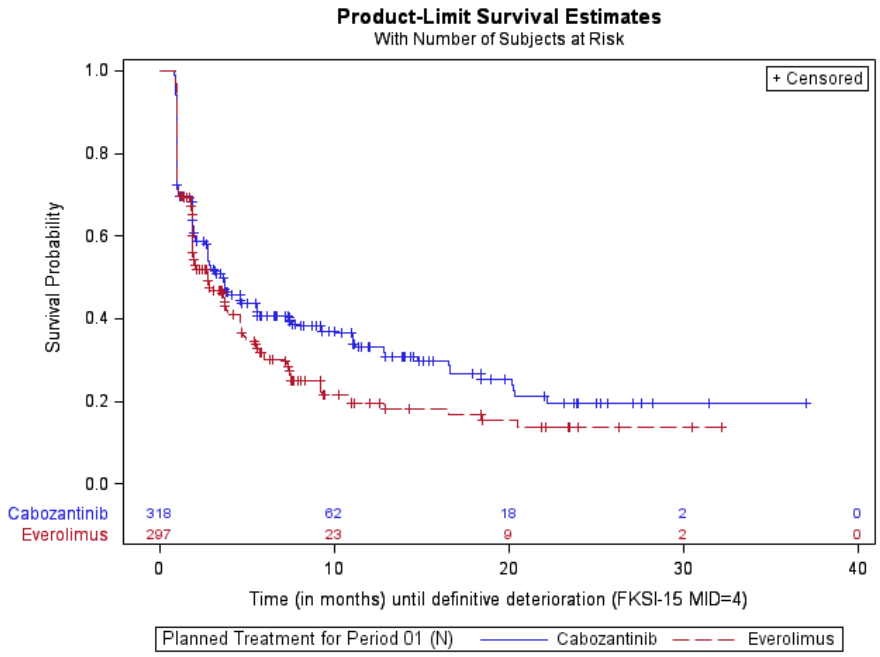


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TUDD) um ≥4 Punkte im FKSI-15 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

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.

4.3.1.3.2 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.

Der Ergebnisteil der nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen enthält – wie bereits für die Gesamtpopulation (4.3.1.3.1) die vollständige Darstellung aller drei Datenschnitte (soweit für den jeweiligen Endpunkt verfügbar, siehe Tabelle 4-B). Diese Darstellung bietet den Vorteil, dass dadurch ein transparentes Bild über den gesamten Studienverlauf offengelegt wird und sich über alle Datenschnitte hinweg sehr gut die Konsistenz der Effektschätzer erkennen lässt.

Die Interpretation und Beschreibung der Subgruppenergebnisse basiert (soweit für den jeweiligen Endpunkt verfügbar) auf dem letzten Datenschnitt der finalen Analyse vom 2. Oktober 2016. Für die Endpunkte FKSI-DRS, FKSI-19 und FKSI-15 werden die Subgruppenergebnisse für die Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) unter Verwendung der in Tabelle 4-24 bzw. Tabelle 4-39 genannten MID beschrieben.

In Kapitel 4.3.1.3.3 werden für eine übersichtlichere Darstellung nur die für den Zusatznutzen relevanten Ergebnisse (basierend auf den reifsten Daten) zusammengefasst.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									0,443
<65 Jahre	196	57 (29)	18,20 [16,07; NE]	198	66 (33)	NE [13,73; NE]	0,171	0,78 [0,55; 1,11]	
≥65 Jahre	134	32 (24)	NE [12,65; NE]	130	47 (36)	NE [12,22; NE]	0,017	0,58 [0,37; 0,91]	
Geschlecht									0,452
Weiblich	77	24 (31)	NE [11,99; NE]	86	31 (36)	NE [12,22; NE]	0,582	0,86 [0,50; 1,47]	
Männlich	253	65 (26)	18,20 [16,07; NE]	241	82 (34)	NE [13,93; NE]	0,007	0,64 [0,46; 0,89]	
Keine Angabe	0	0		1	0				
Region									0,844
Pazifik-Asien	39	12 (31)	15,38 [11,56; 15,38]	47	23 (49)	12,78 [8,28; NE]	0,119	0,58 [0,29; 1,16]	
Europa	167	43 (26)	NE [16,07; NE]	153	51 (33)	NE [13,93; NE]	0,120	0,73 [0,48; 1,09]	
Südamerika	6	1 (17)	NE [8,54; NE]	6	2 (33)	NE [2,66; NE]	0,365	0,34 [0,03; 3,90]	
Nordamerika	118	33 (28)	18,73 [18,20; NE]	122	37 (30)	NE [NE; NE]	0,271	0,77 [0,48; 1,23]	
Ethnische Zugehörigkeit									0,542
Nicht-weiß	46	12 (26)	18,73 [12,65; NE]	42	18 (43)	13,93 [8,11; NE]	0,058	0,49 [0,23; 1,04]	
Weiß	269	74 (28)	18,20 [16,07; NE]	263	90 (34)	NE [13,73; NE]	0,026	0,71 [0,52; 0,96]	
Keine Angabe	15	3 (20)		23	5 (22)				

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,986
Günstig (0)	150	24 (16)	NE [18,73; NE]	150	33 (22)	NE [NE; NE]	0,123	0,66 [0,39; 1,12]	
Intermediär (1)	139	42 (30)	18,20 [12,32; NE]	135	54 (40)	NE [10,87; NE]	0,043	0,66 [0,44; 0,99]	
Schlecht (2-3)	41	23 (56)	10,35 [8,67; 14,52]	43	26 (60)	6,47 [4,17; 13,96]	0,271	0,73 [0,41; 1,28]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									0,859
0	226	46 (20)	18,73 [18,20; NE]	216	57 (26)	NE [NE; NE]	0,066	0,70 [0,47; 1,03]	
1	104	43 (41)	14,52 [10,35; NE]	112	56 (50)	10,02 [7,16; NE]	0,096	0,71 [0,48; 1,06]	
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)									0,268
Niedriges Risiko (0)	66	6 (9,1)	NE [18,73; NE]	62	12 (19)	NE [NE; NE]	0,053	0,39 [0,15; 1,05]	
Intermediäres Risiko (1-2)	210	49 (23)	18,20 [16,07; NE]	214	70 (33)	NE [13,73; NE]	0,016	0,64 [0,44; 0,92]	
Hohes Risiko (3-6)	54	34 (63)	10,05 [7,95; 11,96]	52	31 (60)	7,46 [4,93; 13,96]	0,697	0,91 [0,56; 1,48]	
Vorausgegangene Nephrektomie									0,547
Nein	47	20 (43)	12,35 [9,99; NE]	49	22 (45)	13,93 [7,98; NE]	0,809	0,93 [0,51; 1,71]	
Ja	283	69 (24)	18,73 [18,20; NE]	279	91 (33)	NE [13,96; NE]	0,008	0,66 [0,48; 0,90]	
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung									0,569
<1 Jahr	59	26 (44)	12,19 [8,38; NE]	76	35 (46)	12,19 [8,71; NE]	0,956	1,01 [0,61; 1,69]	
≥1 Jahr	271	63 (23)	18,73 [18,20; NE]	251	77 (31)	NE [13,96; NE]	0,012	0,66 [0,47; 0,91]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,828
1	235	66 (28)	18,20 [15,38; NE]	229	82 (36)	NE [13,73; NE]	0,045	0,72 [0,52; 0,99]	
≥2	95	23 (24)	NE [16,07; NE]	99	31 (31)	NE [12,22; NE]	0,111	0,65 [0,38; 1,11]	
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie									0,435
≤6 Monate	88	32 (36)	14,52 [12,19; NE]	102	42 (41)	NE [9,40; NE]	0,430	0,83 [0,52; 1,32]	
>6 Monate	242	57 (24)	18,20 [16,07; NE]	224	71 (32)	NE [13,96; NE]	0,015	0,65 [0,46; 0,92]	
Keine Angabe	0	0		2	0				
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress									0,044
<3 Monate	275	79 (29)	18,20 [16,07; NE]	262	86 (33)	NE [13,96; NE]	0,115	0,78 [0,58; 1,06]	
≥3 Monate	52	9 (17)	NE [12,35; NE]	65	27 (42)	13,73 [9,17; NE]	0,006	0,36 [0,17; 0,77]	
Keine Angabe	3	1 (33)		1	0				
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2									0,692
Nein	312	84 (27)	18,20 [16,07; NE]	314	107 (34)	NE [13,96; NE]	0,013	0,70 [0,52; 0,93]	
Ja	18	5 (28)	12,35 [11,43; NE]	14	6 (43)	12,22 [6,41; NE]	0,568	0,71 [0,22; 2,33]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)									0,011
<Median	165	37 (22)	18,73 [18,20; NE]	163	36 (22)	NE [NE; NE]	0,861	0,96 [0,61; 1,52]	
≥Median	165	52 (32)	NE [12,65; NE]	164	76 (46)	12,19 [9,40; NE]	<0,001	0,56 [0,39; 0,79]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Anzahl der Organe mit Metastasen									0,353
1	59	11 (19)	18,73 [18,73; NE]	56	12 (21)	NE [NE; NE]	0,729	0,87 [0,38; 1,96]	
2	101	22 (22)	NE [NE; NE]	77	20 (26)	NE [13,73; NE]	0,536	0,83 [0,45; 1,51]	
≥3	168	56 (33)	15,38 [12,65; NE]	190	80 (42)	12,78 [10,48; NE]	0,009	0,63 [0,45; 0,89]	
Keine Angabe	2	0		5	1 (20)				
Lungenmetastasen									0,137
Nein	126	33 (26)	18,73 [16,07; NE]	116	32 (28)	NE [NE; NE]	0,643	0,89 [0,55; 1,45]	
Ja	204	56 (27)	18,20 [15,38; NE]	212	81 (38)	13,96 [12,09; NE]	0,004	0,61 [0,43; 0,86]	
Lebermetastasen									0,140
Nein	242	52 (21)	18,73 [18,20; NE]	225	79 (35)	NE [13,73; NE]	<0,001	0,55 [0,39; 0,79]	
Ja	88	37 (42)	14,52 [11,56; NE]	103	34 (33)	NE [12,09; NE]	0,700	1,10 [0,69; 1,75]	
Hirnmetastasen									0,976
Nein	328	88 (27)	18,20 [16,07; NE]	327	113 (35)	NE [13,93; NE]	0,008	0,69 [0,52; 0,91]	
Ja	2	1 (50)	NE [8,67; NE]	1	0	NE [NE; NE]	0,480	NE [NE; NE]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)									0,490
Nein	253	65 (26)	18,73 [16,07; NE]	263	84 (32)	NE [NE; NE]	0,045	0,72 [0,52; 0,99]	
Ja	77	24 (31)	14,52 [12,02; NE]	65	29 (45)	12,09 [8,71; NE]	0,050	0,59 [0,34; 1,01]	
Viszeralmetastasen									0,707
Nein	89	18 (20)	NE [18,73; NE]	83	23 (28)	NE [13,93; NE]	0,271	0,71 [0,38; 1,31]	
Ja	241	71 (29)	18,20 [15,38; NE]	245	90 (37)	NE [12,22; NE]	0,016	0,68 [0,50; 0,93]	
Viszeral- und Knochenmetastasen									0,460
Nein	270	67 (25)	18,73 [16,07; NE]	276	87 (32)	NE [NE; NE]	0,034	0,71 [0,52; 0,98]	
Ja	60	22 (37)	14,52 [11,14; NE]	52	26 (50)	10,05 [7,52; 13,96]	0,049	0,57 [0,32; 1,01]	
Tumor MET-IHC-Status									0,827
Hoch	48	11 (23)	18,20 [12,32; 18,20]	48	18 (38)	NE [8,74; NE]	0,030	0,43 [0,20; 0,94]	
Niedrig	138	37 (27)	18,73 [15,38; NE]	151	49 (32)	NE [13,93; NE]	0,210	0,76 [0,50; 1,17]	
Unbekannt	144	41 (28)	16,07 [14,52; NE]	129	46 (36)	NE [12,09; NE]	0,083	0,69 [0,45; 1,05]	
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									NE[c]
Ja	135	38 (28)	NE [12,65; NE]	132	49 (37)	NE [12,78; NE]	0,113	0,71 [0,47; 1,09]	
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									NE[c]
Ja	88	24 (27)	18,20 [15,38; NE]	83	27 (33)	NE [12,19; NE]	0,244	0,72 [0,42; 1,25]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									

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)

c: Kein Interaktionstest prädefiniert

CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									0,621
<65 Jahre	196	86 (44)	21,39 [18,20; NE]	198	107 (54)	17,12 [14,46; 18,92]	0,021	0,72 [0,54; 0,95]	
≥65 Jahre	134	54 (40)	21,26 [17,18; NE]	130	73 (56)	16,26 [12,48; 20,04]	0,007	0,62 [0,44; 0,88]	
Geschlecht									0,684
Weiblich	77	37 (48)	18,10 [14,16; NE]	86	53 (62)	16,26 [12,78; 18,37]	0,155	0,74 [0,48; 1,12]	
Männlich	253	103 (41)	22,01 [19,94; NE]	241	126 (52)	17,22 [14,06; 19,58]	0,001	0,66 [0,51; 0,85]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Region									0,596
Pazifik-Asien	39	16 (41)	NE [13,44; NE]	47	32 (68)	12,78 [8,28; 18,00]	0,018	0,49 [0,27; 0,90]	
Europa	167	71 (43)	22,01 [17,38; NE]	153	88 (58)	16,36 [13,96; 18,66]	0,011	0,67 [0,49; 0,91]	
Südamerika	6	2 (33)	NE [8,54; NE]	6	3 (50)	NE [2,66; NE]	0,430	0,49 [0,08; 2,97]	
Nordamerika	118	51 (43)	21,26 [17,18; NE]	122	57 (47)	19,58 [14,62; NE]	0,231	0,79 [0,54; 1,16]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,970
Günstig (0)	150	48 (32)	NE [21,26; NE]	150	66 (44)	19,25 [17,48; NE]	0,027	0,66 [0,46; 0,96]	
Intermediär (1)	139	64 (46)	19,94 [15,93; NE]	135	79 (59)	14,85 [11,10; 18,92]	0,018	0,67 [0,48; 0,94]	
Schlecht (2-3)	41	28 (68)	10,45 [8,08; 17,12]	43	35 (81)	6,47 [4,17; 12,55]	0,086	0,65 [0,39; 1,07]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,642
1	235	98 (42)	21,39 [18,43; NE]	229	130 (57)	16,53 [14,03; 18,92]	0,001	0,65 [0,50; 0,85]	
≥2	95	42 (44)	20,80 [16,07; NE]	99	50 (51)	17,22 [13,77; NE]	0,130	0,73 [0,48; 1,10]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									0,900
0	226	81 (36)	NE [21,39; NE]	216	105 (49)	18,79 [16,46; 21,03]	0,004	0,65 [0,49; 0,87]	
1	104	59 (57)	14,62 [11,99; 20,11]	112	75 (67)	10,68 [7,26; 15,18]	0,062	0,72 [0,51; 1,02]	
Ethnische Zugehörigkeit									0,942
Nicht-weiß	46	22 (48)	20,11 [15,01; NE]	42	25 (60)	15,18 [8,74; 19,25]	0,137	0,65 [0,37; 1,15]	
Weiß	269	110 (41)	NE [18,43; NE]	263	143 (54)	16,36 [14,03; 18,66]	<0,001	0,65 [0,51; 0,83]	
Keine Angabe	15	8 (53)		23	12 (52)				
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)									0,850
Niedriges Risiko (0)	66	14 (21)	NE [NE; NE]	62	17 (27)	NE [21,29; NE]	0,314	0,70 [0,34; 1,41]	
Intermediäres Risiko (1-2)	210	89 (42)	21,39 [18,07; NE]	214	121 (57)	16,46 [14,06; 18,66]	0,002	0,65 [0,49; 0,85]	
Hohes Risiko (3-6)	54	37 (69)	9,94 [8,02; 11,99]	52	42 (81)	8,11 [4,93; 12,55]	0,184	0,74 [0,48; 1,15]	
Vorausgegangene Nephrektomie									0,875
Nein	47	24 (51)	16,30 [9,99; NE]	49	32 (65)	12,45 [9,56; 19,58]	0,277	0,75 [0,44; 1,27]	
Ja	283	116 (41)	22,01 [19,94; NE]	279	148 (53)	17,22 [15,18; 18,96]	<0,001	0,66 [0,52; 0,84]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung									0,651
<1 Jahr	59	35 (59)	12,35 [9,10; NE]	76	52 (68)	12,19 [8,74; 17,12]	0,604	0,89 [0,58; 1,37]	
≥1 Jahr	271	105 (39)	NE [20,80; NE]	251	127 (51)	18,00 [15,90; 20,04]	0,001	0,66 [0,51; 0,85]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie									0,983
<6 Monate	88	42 (48)	21,26 [12,35; NE]	102	65 (64)	13,77 [10,58; 16,36]	0,056	0,69 [0,47; 1,01]	
≥6 Monate	242	98 (40)	22,01 [18,73; NE]	224	114 (51)	18,40 [16,07; 20,76]	0,006	0,69 [0,52; 0,90]	
Kkeine Angabe	0	0		2	1 (50)				
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress									0,038
<3 Monate	275	122 (44)	21,26 [18,07; NE]	262	141 (54)	17,12 [14,62; 19,35]	0,013	0,74 [0,58; 0,94]	
≥3 Monate	52	16 (31)	NE [18,43; NE]	65	38 (58)	16,46 [10,48; 18,79]	0,003	0,42 [0,23; 0,76]	
Keine Angabe	3	2 (67)		1	1 (100)				
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2									0,373
Nein	312	133 (43)	21,39 [18,43; NE]	314	171 (54)	16,53 [14,62; 18,92]	<0,001	0,68 [0,54; 0,85]	
Ja	18	7 (39)	NE [12,35; NE]	14	9 (64)	16,31 [6,41; NE]	0,251	0,56 [0,21; 1,52]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)									0,104
<Median	165	57 (35)	22,01 [20,80; NE]	163	72 (44)	19,25 [17,31; NE]	0,122	0,76 [0,54; 1,08]	
≥Median	165	83 (50)	18,07 [15,38; NE]	164	107 (65)	12,22 [9,82; 15,90]	<0,001	0,60 [0,45; 0,80]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Anzahl der Organe mit Metastasen									0,709
1	59	18 (31)	NE [22,01; NE]	56	24 (43)	20,76 [16,30; NE]	0,301	0,72 [0,39; 1,34]	
2	101	38 (38)	NE [18,43; NE]	77	37 (48)	19,58 [16,53; 21,36]	0,181	0,73 [0,47; 1,16]	
≥3	168	84 (50)	18,10 [15,54; 21,26]	190	117 (62)	13,01 [11,04; 15,90]	0,003	0,65 [0,49; 0,86]	
Keine Angabe	2	0		5	2 (40)				
Lungenmetastasen									0,458
Nein	126	49 (39)	NE [18,73; NE]	116	57 (49)	18,79 [15,18; NE]	0,121	0,74 [0,51; 1,08]	
Ja	204	91 (45)	20,80 [17,25; NE]	212	123 (58)	16,07 [12,48; 18,37]	0,001	0,64 [0,49; 0,84]	
Lebermetastasen									0,284
Nein	242	91 (38)	NE [20,11; NE]	225	123 (55)	16,53 [14,62; 19,58]	<0,001	0,60 [0,46; 0,78]	
Ja	88	49 (56)	16,10 [12,35; 21,26]	103	57 (55)	15,70 [11,99; 18,92]	0,562	0,89 [0,61; 1,31]	
Hirnmetastasen									0,893
Nein	328	139 (42)	21,39 [18,73; NE]	327	179 (55)	16,53 [14,62; 18,79]	<0,001	0,67 [0,54; 0,84]	
Ja	2	1 (50)	NE [8,67; NE]	1	1 (100)	21,29 [NE; NE]	0,480	128.155.643,55 [0,00; NE]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)									0,213
Nein	253	105 (42)	NE [18,43; NE]	263	137 (52)	17,48 [15,70; 19,58]	0,008	0,71 [0,55; 0,91]	
Ja	77	35 (45)	20,11 [14,85; NE]	65	43 (66)	12,09 [9,56; 16,36]	0,006	0,54 [0,34; 0,84]	
Viszeralmetastasen									0,743
Nein	89	32 (36)	NE [19,94; NE]	83	40 (48)	19,35 [15,18; NE]	0,135	0,70 [0,44; 1,12]	
Ja	241	108 (45)	21,26 [17,25; NE]	245	140 (57)	16,07 [13,01; 18,37]	0,001	0,66 [0,52; 0,85]	
Viszeral- und Knochenmetastasen									0,058
Nein	270	111 (41)	22,01 [18,73; NE]	276	140 (51)	18,37 [16,07; 20,04]	0,011	0,73 [0,57; 0,93]	
Ja	60	29 (48)	20,11 [12,35; NE]	52	40 (77)	10,68 [7,52; 12,48]	<0,001	0,45 [0,28; 0,72]	
Tumor MET-IHC-Status									0,812
Hoch	51	20 (39)	22,01 [15,38; NE]	50	27 (54)	15,18 [8,74; NE]	0,041	0,55 [0,31; 0,99]	
Niedrig	150	63 (42)	20,80 [18,07; NE]	162	87 (54)	18,37 [15,90; 19,58]	0,050	0,72 [0,52; 1,00]	
Unbekannt	129	57 (44)	21,26 [16,10; NE]	116	66 (57)	14,98 [12,45; 19,25]	0,026	0,67 [0,47; 0,95]	
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									NE[c]
Ja	135	59 (44)	21,39 [16,23; NE]	132	80 (61)	16,46 [13,27; 18,96]	0,015	0,66 [0,47; 0,93]	
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									NE[c]
Ja	88	34 (39)	22,01 [18,20; NE]	83	42 (51)	17,48 [12,81; NE]	0,069	0,66 [0,42; 1,04]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									

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)

c: Kein Interaktionstest prädefiniert

CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									0,7809
<65 Jahre	196	124 (63)	21,75 [18,04; 23,52]	198	144 (73)	17,22 [14,62; 18,92]	0,0125	0,74 [0,58; 0,94]	
≥65 Jahre	134	74 (55)	21,26 [17,25; 28,85]	130	88 (68)	16,92 [12,48; 20,90]	0,0185	0,69 [0,51; 0,94]	
Geschlecht									0,3766
Weiblich	77	52 (68)	17,81 [14,16; 22,41]	87	66 (76)	16,46 [12,78; 18,79]	0,2941	0,82 [0,57; 1,18]	
Männlich	253	146 (58)	22,41 [19,98; 25,43]	240	165 (69)	17,31 [14,46; 19,78]	0,0011	0,69 [0,55; 0,86]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Region									0,5800
Pazifik-Asien	39	24 (62)	22,41 [13,44; 24,44]	47	37 (79)	13,26 [8,28; 19,25]	0,0323	0,57 [0,34; 0,96]	
Europa	167	104 (62)	21,13 [17,38; 23,00]	153	109 (71)	16,92 [13,96; 18,96]	0,0338	0,75 [0,57; 0,98]	
Südamerika	6	3 (50)	NE [8,54; NE]	6	4 (67)	19,56 [2,66; NE]	0,5736	0,65 [0,14; 2,96]	
Nordamerika	118	67 (57)	22,05 [18,20; 29,73]	122	82 (67)	18,92 [15,84; 22,67]	0,0672	0,74 [0,54; 1,02]	
Ethnische Zugehörigkeit									0,5229
Nicht-weiß	46	33 (72)	18,73 [15,01; 22,87]	42	31 (74)	16,15 [8,74; 19,75]	0,3995	0,81 [0,49; 1,33]	
Weiß	269	153 (57)	22,57 [19,91; 25,99]	263	184 (70)	16,53 [14,06; 18,92]	0,0004	0,68 [0,55; 0,84]	
Keine Angabe	15	12 (80)		23	17 (74)				

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß IxRS)									0,7593
Günstig (0)	150	71 (47)	27,37 [22,87; NE]	150	91 (61)	20,73 [17,84; 27,17]	0,0139	0,68 [0,50; 0,93]	
Intermediär (1)	137	88 (64)	18,63 [15,77; 22,41]	136	104 (76)	14,85 [10,61; 17,74]	0,0052	0,67 [0,50; 0,89]	
Schlecht (2-3)	43	39 (91)	11,99 [8,67; 15,44]	42	37 (88)	9,17 [4,93; 13,93]	0,5218	0,86 [0,55; 1,35]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (gemäß IxRS)									0,7873
1	233	137 (59)	22,41 [18,63; 24,44]	231	163 (71)	17,22 [14,62; 19,35]	0,0024	0,70 [0,56; 0,88]	
≥2	97	61 (63)	20,11 [16,00; 23,00]	97	69 (71)	16,99 [13,01; 20,30]	0,0986	0,75 [0,53; 1,06]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									0,4693
0	226	117 (52)	24,38 [21,91; NE]	216	141 (65)	18,92 [17,22; 21,29]	0,0010	0,66 [0,52; 0,85]	
1	104	81 (78)	14,90 [11,99; 18,04]	112	91 (81)	10,68 [7,26; 15,18]	0,2474	0,84 [0,62; 1,13]	
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)									0,8126
Niedriges Risiko (0)	66	26 (39)	NE [25,99; NE]	62	30 (48)	28,12 [21,36; NE]	0,2087	0,71 [0,42; 1,21]	
Intermediäres Risiko (1-2)	210	124 (59)	21,39 [18,20; 24,44]	214	157 (73)	16,53 [14,26; 18,37]	0,0006	0,66 [0,52; 0,84]	
Hohes Risiko (3-6)	54	48 (89)	9,94 [8,02; 11,99]	52	45 (87)	8,11 [4,93; 12,55]	0,4864	0,86 [0,57; 1,30]	
Vorausgegangene Nephrektomie									0,9174
Nein	47	35 (74)	16,30 [10,45; 22,57]	49	40 (82)	12,45 [9,56; 19,58]	0,4063	0,82 [0,52; 1,30]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Ja	283	163 (58)	22,01 [19,91; 25,99]	279	192 (69)	17,31 [15,41; 19,35]	0,0008	0,70 [0,57; 0,87]	
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung									0,8574
<1 Jahr	59	45 (76)	12,35 [9,10; 18,10]	76	61 (80)	12,21 [8,74; 17,48]	0,6389	0,91 [0,62; 1,34]	
≥1 Jahr	271	153 (56)	22,87 [20,60; 27,27]	251	170 (68)	18,00 [16,07; 20,14]	0,0012	0,70 [0,56; 0,87]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie									0,9445
≤6 Monate	88	59 (67)	18,10 [12,32; 23,69]	102	78 (76)	13,77 [10,58; 17,22]	0,1341	0,77 [0,55; 1,08]	
>6 Monate	242	139 (57)	21,85 [19,91; 25,99]	224	152 (68)	18,14 [16,26; 20,04]	0,0041	0,72 [0,57; 0,90]	
Keine Angabe	0	0		2	2 (100)				
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress									0,0755
<3 Monate	275	169 (61)	21,32 [18,04; 23,06]	262	185 (71)	17,31 [14,98; 19,58]	0,0105	0,76 [0,62; 0,94]	
≥3 Monate	52	26 (50)	28,85 [19,91; NE]	65	46 (71)	16,46 [10,48; 20,73]	0,0051	0,51 [0,31; 0,82]	
Keine Angabe	3	3 (100)		1	1 (100)				
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2									0,2474
Nein	312	186 (60)	21,85 [18,63; 23,72]	314	220 (70)	17,12 [14,85; 19,25]	0,0010	0,72 [0,59; 0,88]	
Ja	18	12 (67)	19,73 [12,35; NE]	14	12 (86)	16,31 [6,41; 19,78]	0,2125	0,60 [0,27; 1,35]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)									0,1288
<Median	165	83 (50)	24,61 [20,80; NE]	163	102 (63)	20,76 [17,74; 24,05]	0,0512	0,75 [0,56; 1,00]	
≥Median	165	115 (70)	18,07 [15,44; 21,91]	164	129 (79)	12,45 [10,22; 15,90]	0,0021	0,67 [0,52; 0,87]	
Keine Angabe	0	0		1	1 (100)				
Anzahl der Organe mit Metastasen									0,4798
1	59	28 (47)	NE [20,76; NE]	56	36 (64)	21,42 [17,74; 28,48]	0,1201	0,68 [0,41; 1,11]	
2	101	60 (59)	21,91 [17,12; 27,17]	77	48 (62)	20,14 [17,45; 27,40]	0,4781	0,87 [0,60; 1,28]	
≥3	168	110 (65)	19,48 [15,93; 21,72]	190	146 (77)	13,27 [11,50; 16,07]	0,0022	0,68 [0,53; 0,87]	
Keine Angabe	2	0		5	2 (40)				
Lungenmetastasen									0,7338
Nein	126	72 (57)	22,44 [18,99; 27,27]	116	80 (69)	18,14 [15,70; 21,06]	0,0591	0,74 [0,54; 1,01]	
Ja	204	126 (62)	20,34 [17,25; 23,52]	212	152 (72)	16,07 [12,48; 18,40]	0,0043	0,71 [0,56; 0,90]	
Lebermetastasen									0,2001
Nein	242	137 (57)	22,87 [20,11; 25,79]	225	160 (71)	17,12 [14,65; 19,58]	0,0003	0,66 [0,52; 0,82]	
Ja	88	61 (69)	16,08 [12,12; 21,26]	103	72 (70)	17,22 [12,09; 19,58]	0,5753	0,91 [0,65; 1,28]	
Hirnmetastasen									0,9388
Nein	328	196 (60)	21,39 [18,63; 23,52]	327	231 (71)	17,12 [14,85; 18,92]	0,0005	0,71 [0,59; 0,86]	
Ja	2	2 (100)	17,97 [8,67; 27,27]	1	1 (100)	21,29 [NE; NE]	0,8084	0,71 [0,04; 11,79]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)									0,6898
Nein	253	143 (57)	22,05 [19,81; 25,79]	263	178 (68)	17,74 [16,07; 19,84]	0,0040	0,72 [0,58; 0,90]	
Ja	77	55 (71)	18,99 [15,44; 22,87]	65	54 (83)	12,22 [9,56; 16,36]	0,0300	0,66 [0,45; 0,96]	
Viszeralmetastasen									0,9900
Nein	89	48 (54)	24,44 [20,07; NE]	83	56 (67)	18,79 [15,90; 22,80]	0,0571	0,69 [0,47; 1,01]	
Ja	241	150 (62)	20,11 [17,18; 22,87]	245	176 (72)	16,36 [13,27; 18,40]	0,0039	0,73 [0,58; 0,90]	
Viszeral- und Knochenmetastasen									0,3486
Nein	270	154 (57)	22,05 [19,81; 24,61]	276	187 (68)	18,00 [16,26; 20,14]	0,0044	0,73 [0,59; 0,91]	
Ja	60	44 (73)	18,07 [12,35; 22,87]	52	45 (87)	10,68 [7,56; 12,55]	0,0124	0,59 [0,39; 0,90]	
Tumor MET-IHC-Status									0,9805
Hoch	53	31 (58)	22,87 [14,85; NE]	54	38 (70)	16,16 [9,17; 22,51]	0,0892	0,66 [0,41; 1,07]	
Niedrig	157	94 (60)	20,60 [17,38; 24,61]	169	120 (71)	17,45 [15,70; 20,04]	0,0275	0,74 [0,56; 0,97]	
Unbekannt	120	73 (61)	21,39 [16,95; 24,44]	105	74 (70)	15,84 [12,48; 20,73]	0,0351	0,71 [0,51; 0,98]	
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									NE[c]
Ja	135	81 (60)	21,13 [17,38; 23,52]	132	100 (76)	16,92 [13,27; 18,92]	0,0069	0,67 [0,50; 0,90]	
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									NE[c]
Ja	88	52 (59)	23,06 [16,95; 28,85]	83	54 (65)	18,79 [12,81; 25,79]	0,1808	0,77 [0,53; 1,13]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									

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)

c: Kein Interaktionstest prädefiniert

CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); IxRS: Interactive voice/web response system; 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

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt 2. Oktober 2016) waren über alle Subgruppen hinweg konsistent gleichgerichtet und bestätigen somit den signifikanten Überlebensvorteil unter Cabozantinib im Vergleich zum Everolimus. Es zeigten sich nur wenige Hinweise auf mögliche Effektmodifikation, die nachfolgend erläutert werden. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-25 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 Hinweis auf einen Effektunterschied zwischen den Subgruppen (p=0,0755, aus stratifiziertem Cox-Modell). 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]: 0,51 [0,31; 0,82]) stärker ausgeprägt als in der komplementären Subgruppe (HR [95%-KI]: 0,76 [0,62; 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 (17,31 [14,98; 19,58] vs. 16,46 [10,48; 20,73] 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 21,32 [18,04; 23,06] Monate, während sie in der Subgruppe der Patienten mit ≥3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress etwas länger war (28,85 [19,91; nicht berechenbar (NE)] Monate).

Summe der Durchmesser der Zielläsionen

In Bezug auf die Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥Median) ergab sich ein Hinweis auf einen Effektunterschied zwischen den Subgruppen (p=0,1288). In der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ergab sich ein tendenzieller Überlebensvorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 1,00]). 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]: 0,67 [0,52; 0,87]).

Stratum Subgruppe	Cabozantinib N	 n (%)	Everolimus N	 n (%)	HR [95%-KI]	Interaktions- p-Wert
_Gesamt						
	330	198 (60)	328	232 (71)	0,70 [0,58; 0,85]	
Alter						
<65 Jahre	196	124 (63)	198	144 (73)	0,74 [0,58; 0,94]	0,7809
>=65 Jahre	134	74 (55)	130	88 (68)	0,69 [0,51; 0,94]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß IxRS)						
günstig (0)	150	71 (47)	150	91 (61)	0,68 [0,50; 0,93]	0,7593
intermediär (1)	137	88 (64)	136	104 (76)	0,67 [0,50; 0,89]	
schlecht (2-3)	43	39 (91)	42	37 (88)	0,86 [0,55; 1,35]	
Anzahl der Organe mit Metastasen						
1	59	28 (47)	56	36 (64)	0,68 [0,41; 1,11]	0,4798
2	101	60 (59)	77	48 (62)	0,87 [0,60; 1,28]	
3+	168	110 (65)	190	146 (77)	0,68 [0,53; 0,87]	
keine Angabe	2	0	5	2 (40)		
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (gemäß IxRS)						
1	233	137 (59)	231	163 (71)	0,70 [0,56; 0,88]	0,7873
2+	97	61 (63)	97	69 (71)	0,75 [0,53; 1,06]	
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie						
<= 6 Monate	88	59 (67)	102	78 (76)	0,77 [0,55; 1,08]	0,9445
> 6 Monate	242	139 (57)	224	152 (68)	0,72 [0,57; 0,90]	
keine Angabe	0	0	2	2 (100)		
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status						
0	226	117 (52)	216	141 (65)	0,66 [0,52; 0,85]	0,4693
1	104	81 (78)	112	91 (81)	0,84 [0,62; 1,13]	
Ethnische Zugehörigkeit						
keine Angabe	15	12 (80)	23	17 (74)		
nicht-weiß	46	33 (72)	42	31 (74)	0,81 [0,49; 1,33]	0,5229
weiß	269	153 (57)	263	184 (70)	0,68 [0,55; 0,84]	
Geschlecht						
keine Angabe	0	0	1	1 (100)		0,3766
männlich	253	146 (58)	240	165 (69)	0,69 [0,55; 0,86]	
weiblich	77	52 (68)	87	66 (76)	0,82 [0,57; 1,18]	
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)						
0 (niedriges Risiko)	66	26 (39)	62	30 (48)	0,71 [0,42; 1,21]	0,8126
1-2 (intermediäres Risiko)	210	124 (59)	214	157 (73)	0,66 [0,52; 0,84]	
3-6 (hohes Risiko)	54	48 (89)	52	45 (87)	0,86 [0,57; 1,30]	
Hirnmetastasen						
Ja	2	2 (100)	1	1 (100)	0,71 [0,04; 11,79]	0,9388
Nein	328	196 (60)	327	231 (71)	0,71 [0,59; 0,86]	
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)						
Ja	77	55 (71)	65	54 (83)	0,66 [0,45; 0,96]	0,6898
Nein	253	143 (57)	263	178 (68)	0,72 [0,58; 0,90]	
Lebermetastasen						
Ja	88	61 (69)	103	72 (70)	0,91 [0,65; 1,28]	0,2001
Nein	242	137 (57)	225	160 (71)	0,66 [0,52; 0,82]	
Lungenmetastasen						
Ja	204	126 (62)	212	152 (72)	0,71 [0,56; 0,90]	0,7338
Nein	126	72 (57)	116	80 (69)	0,74 [0,54; 1,01]	
Region						
Europa	167	104 (62)	153	109 (71)	0,75 [0,57; 0,98]	0,5800
Nordamerika	118	67 (57)	122	82 (67)	0,74 [0,54; 1,02]	
Pazifik-Asien	39	24 (62)	47	37 (79)	0,57 [0,34; 0,96]	
Südamerika	6	3 (50)	6	4 (67)	0,65 [0,14; 2,96]	
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)						
<Median	165	83 (50)	163	102 (63)	0,75 [0,56; 1,00]	0,1288
>=Median	165	115 (70)	164	129 (79)	0,67 [0,52; 0,87]	
keine Angabe	0	0	1	1 (100)		
Tumor MET-IHC-Status						
hoch	53	31 (58)	54	38 (70)	0,66 [0,41; 1,07]	0,9805
niedrig	157	94 (60)	169	120 (71)	0,74 [0,56; 0,97]	
unbekannt	120	73 (61)	105	74 (70)	0,71 [0,51; 0,98]	
Viszeral- und Knochenmetastasen						
Ja	60	44 (73)	52	45 (87)	0,59 [0,39; 0,90]	0,3486
Nein	270	154 (57)	276	187 (68)	0,73 [0,59; 0,91]	
Viszeralmetastasen						
Ja	241	150 (62)	245	176 (72)	0,73 [0,58; 0,90]	0,9900
Nein	89	48 (54)	83	56 (67)	0,69 [0,47; 1,01]	
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2						
Ja	18	12 (67)	14	12 (86)	0,60 [0,27; 1,35]	0,2474
Nein	312	186 (60)	314	220 (70)	0,72 [0,59; 0,88]	
Vorausgegangene Nephrektomie						
Ja	283	163 (58)	279	192 (69)	0,70 [0,57; 0,87]	0,9174
Nein	47	35 (74)	49	40 (82)	0,82 [0,52; 1,30]	
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress						
<3 Monate	275	169 (61)	262	185 (71)	0,76 [0,62; 0,94]	0,0755
>=3 Monate	52	26 (50)	65	46 (71)	0,51 [0,31; 0,82]	
keine Angabe	3	3 (100)	1	1 (100)		
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung						
<1 Jahr	59	45 (76)	76	61 (80)	0,91 [0,62; 1,34]	0,8574
>=1 Jahr	271	153 (56)	251	170 (68)	0,70 [0,56; 0,87]	
keine Angabe	0	0	1	1 (100)		

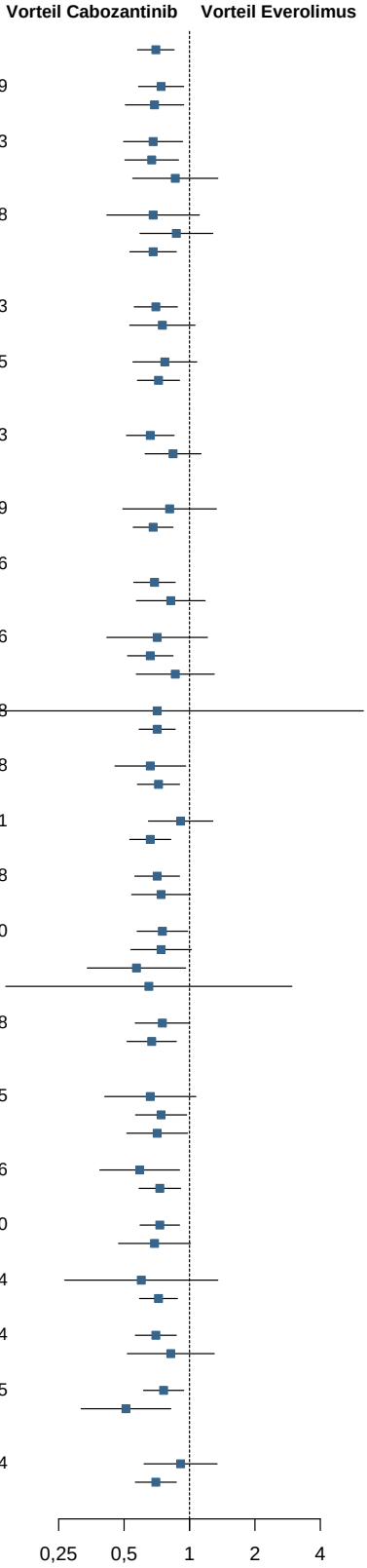


Abbildung 4-25: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population)

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 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]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015									
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	

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]**
Datenschnitt 22. Mai 2015									
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	

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]**
Datenschnitt 22. Mai 2015									
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	

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]**
Datenschnitt 22. Mai 2015									
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	

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]**
Datenschnitt 22. Mai 2015									
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	NE[c]

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]**
Datenschnitt 22. Mai 2015									
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									
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	NE[c]

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)

c: Kein Interaktionstest prädefiniert

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; PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Sensitivitätsanalyse 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	
Keine 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	

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; 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

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. Im Folgenden werden alle festgestellten Hinweise auf Effektmodifikation (p<0,2) im Einzelnen beschrieben. Ein Hinweis auf 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). Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben ist in Abbildung 4-39 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 ebenso einen Hinweis (p=0,081) auf eine Effektmodifikation. 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.

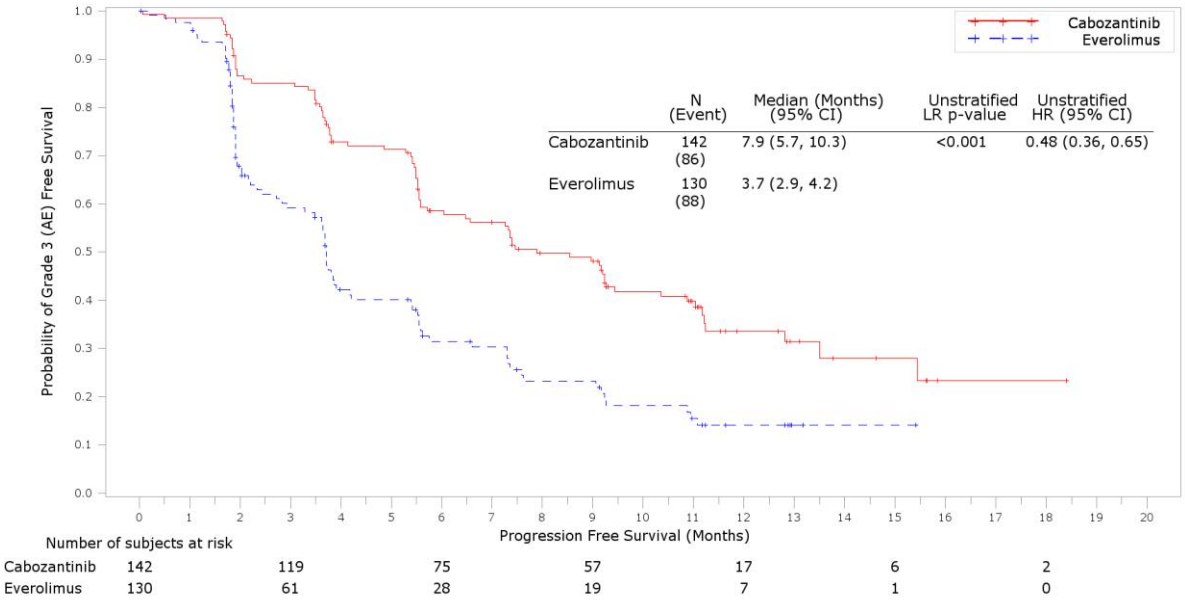


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe männlich

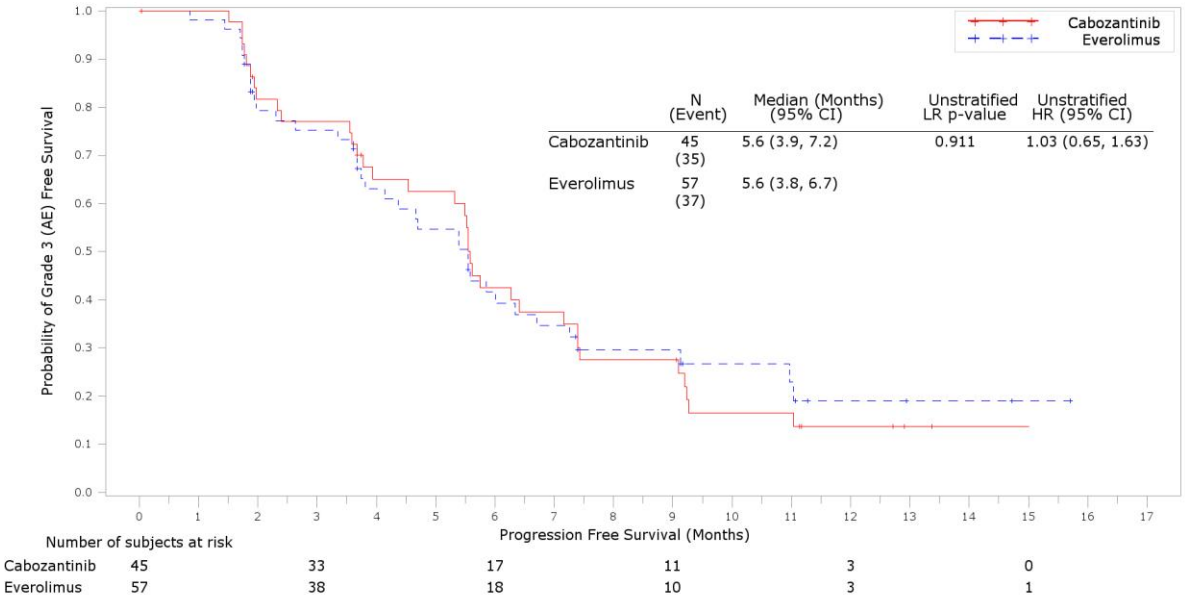


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe weiblich

Summe der Durchmesser der Zielläsionen

In Bezug auf die Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥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 Zielläsionen (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 [0,58; 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 ebenso ein Hinweis (p=0,070) auf eine Effektmodifikation. 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]).

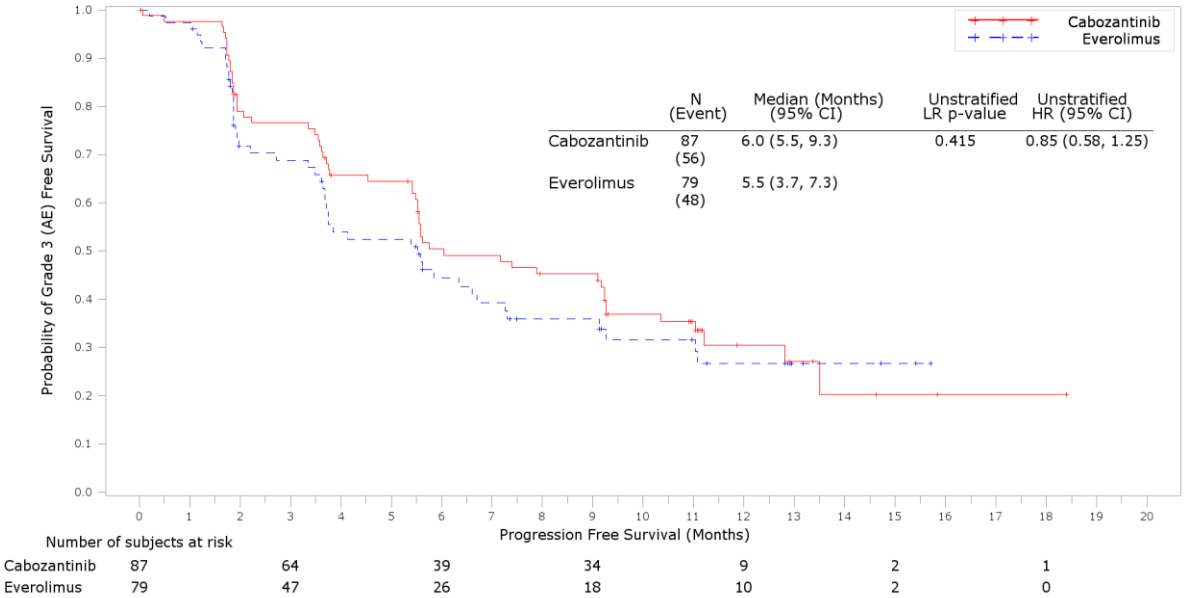


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe Summe der Durchmesser der Zielläsionen <Median

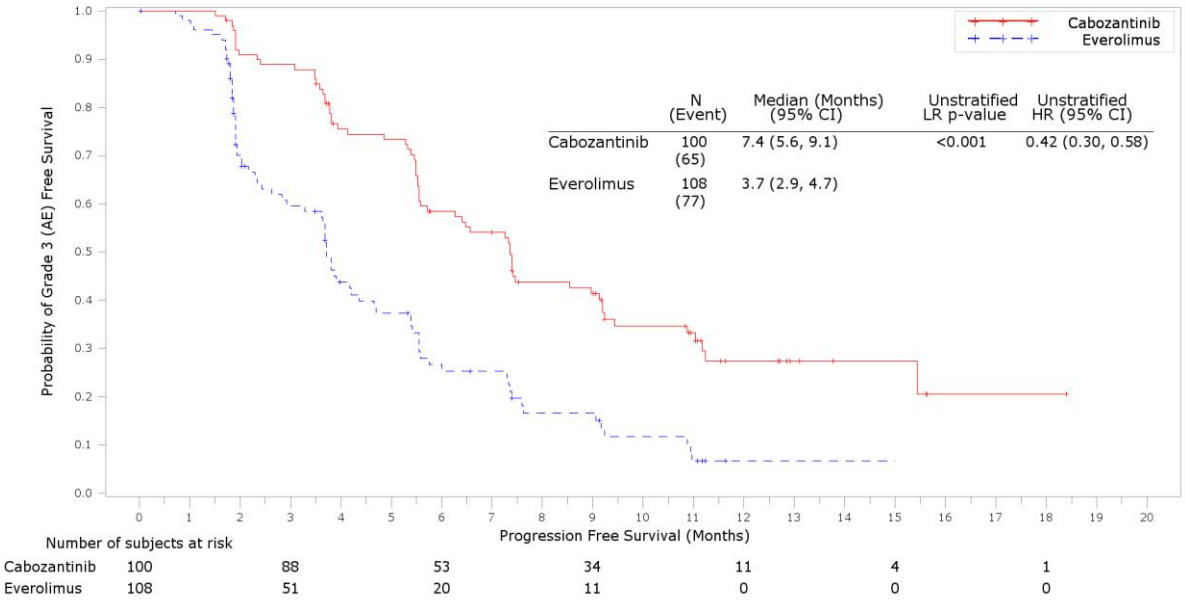


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe Summe der Durchmesser der Zielläsionen ≥Median

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 Hinweis auf 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]).

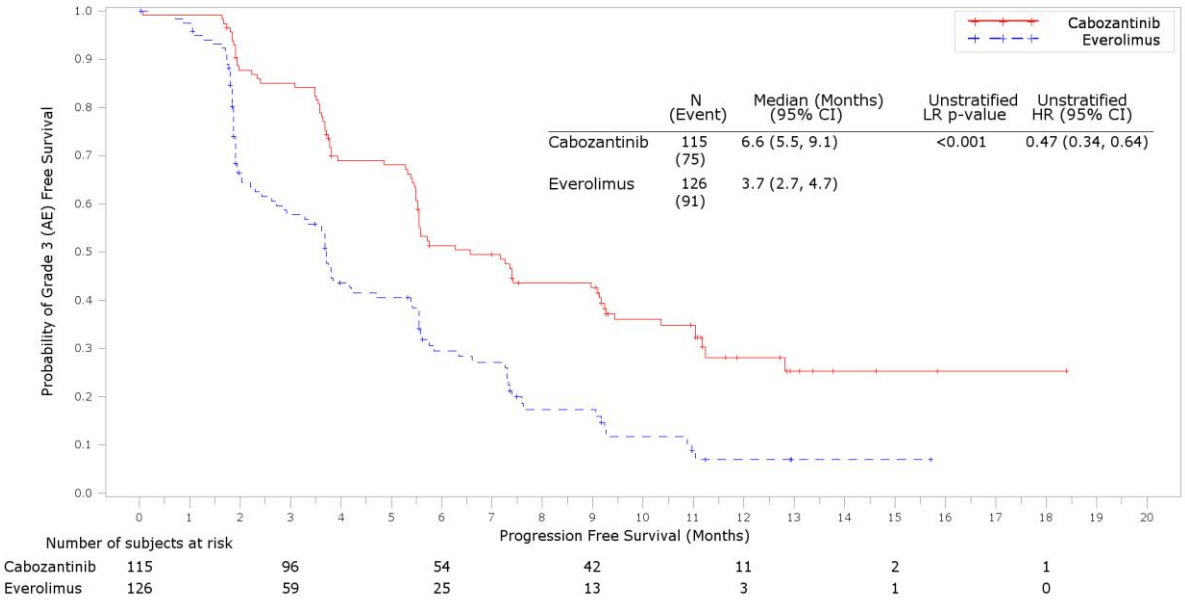


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe mit Lungenmetastasen

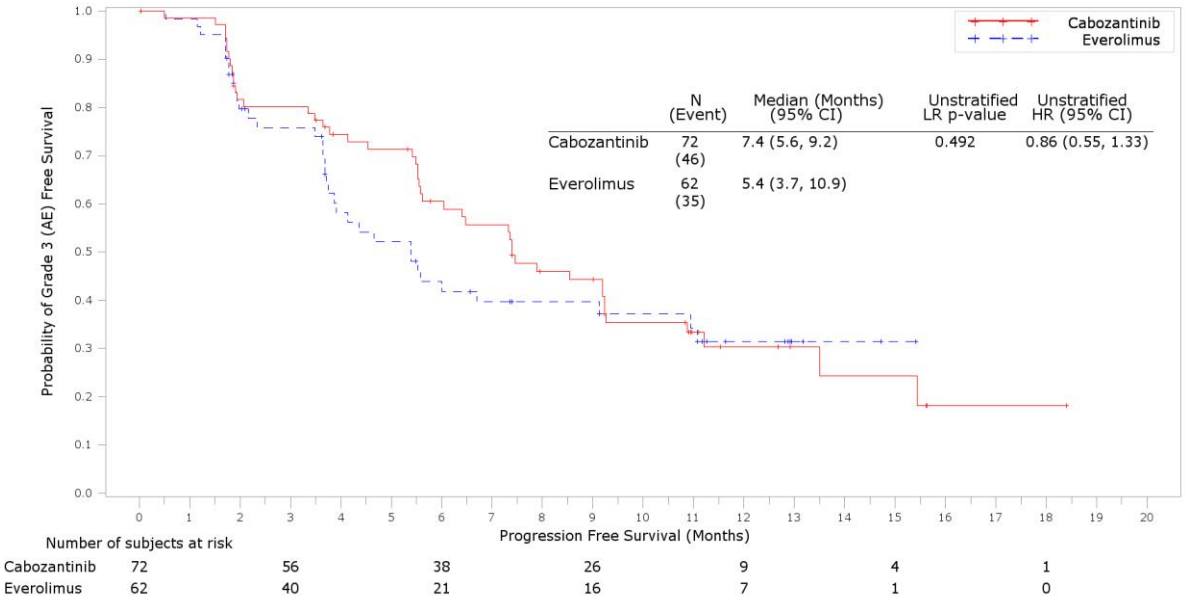


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe ohne Lungenmetastasen

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 Hinweis auf 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]).

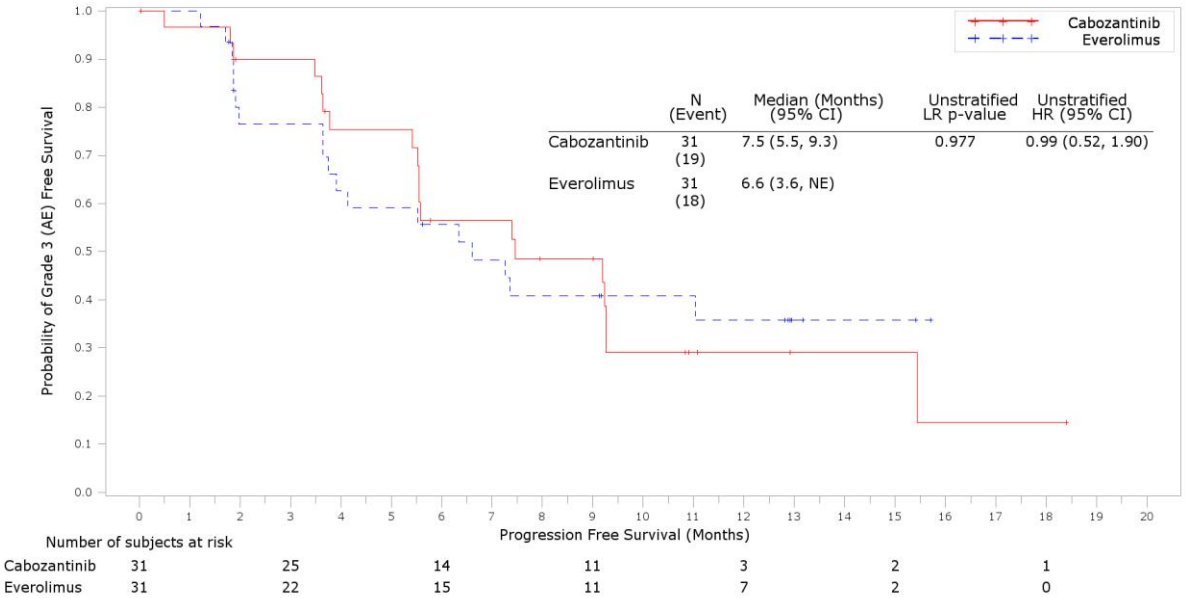


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe der Patienten mit einem Organ mit Metastasen

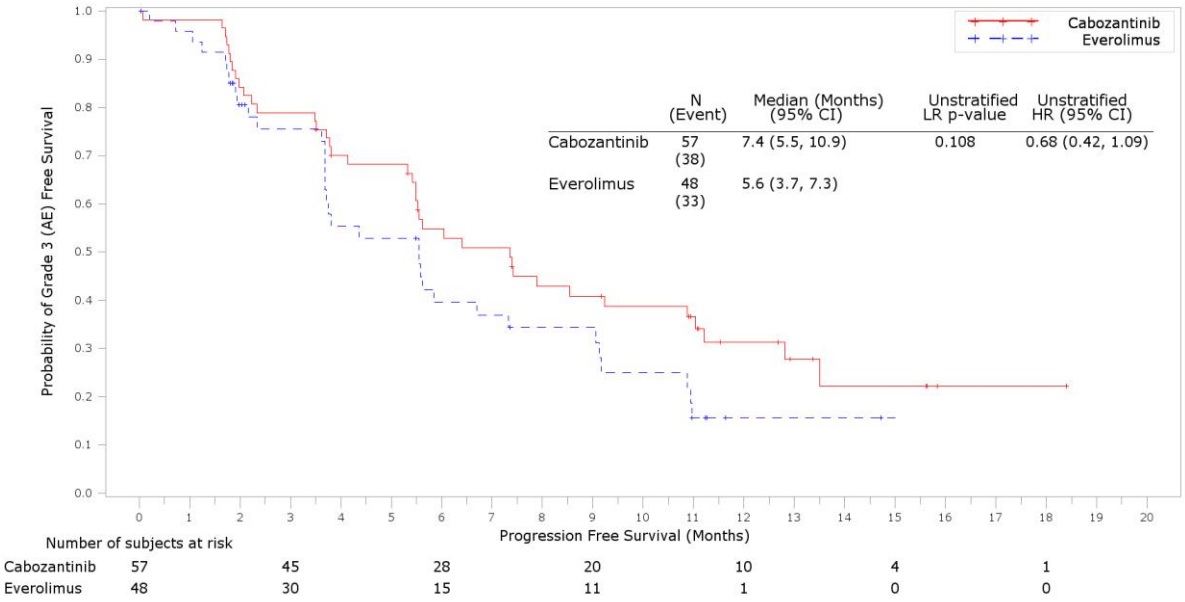


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe der Patienten mit zwei Organen mit Metastasen

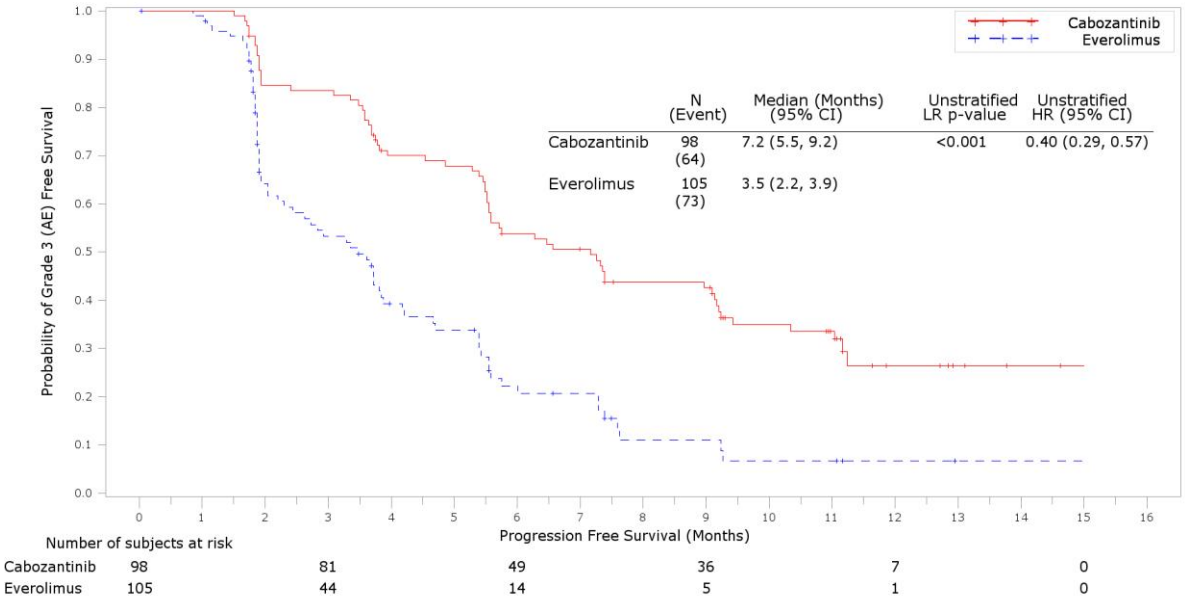


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe der Patienten mit mindestens drei Organen mit Metastasen

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.

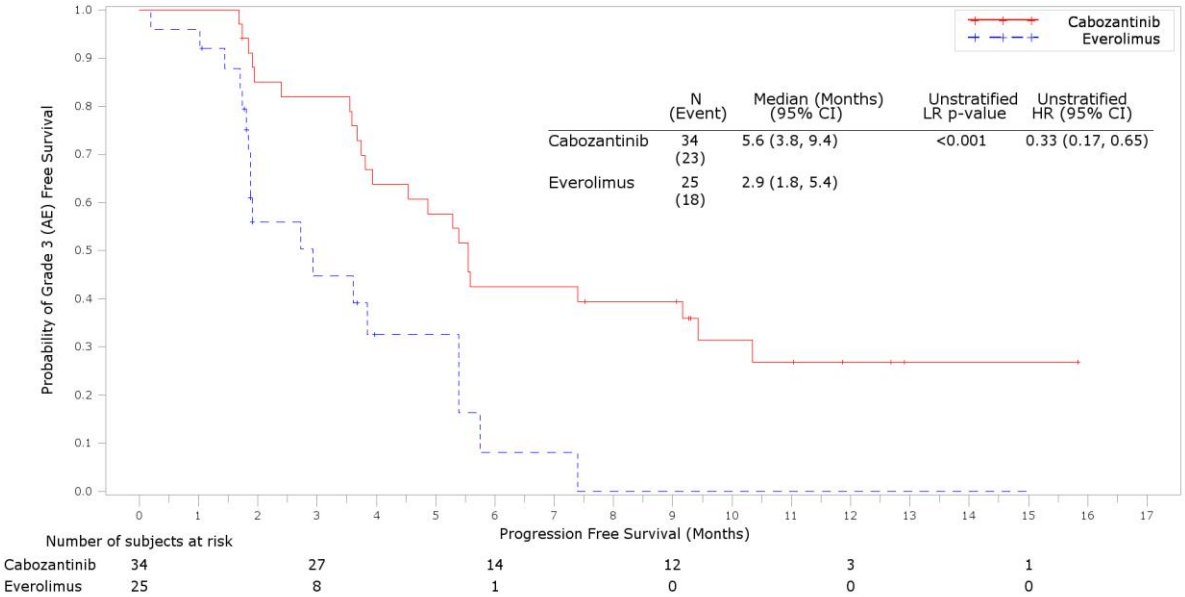


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe mit Viszeral- und Knochenmetastasen

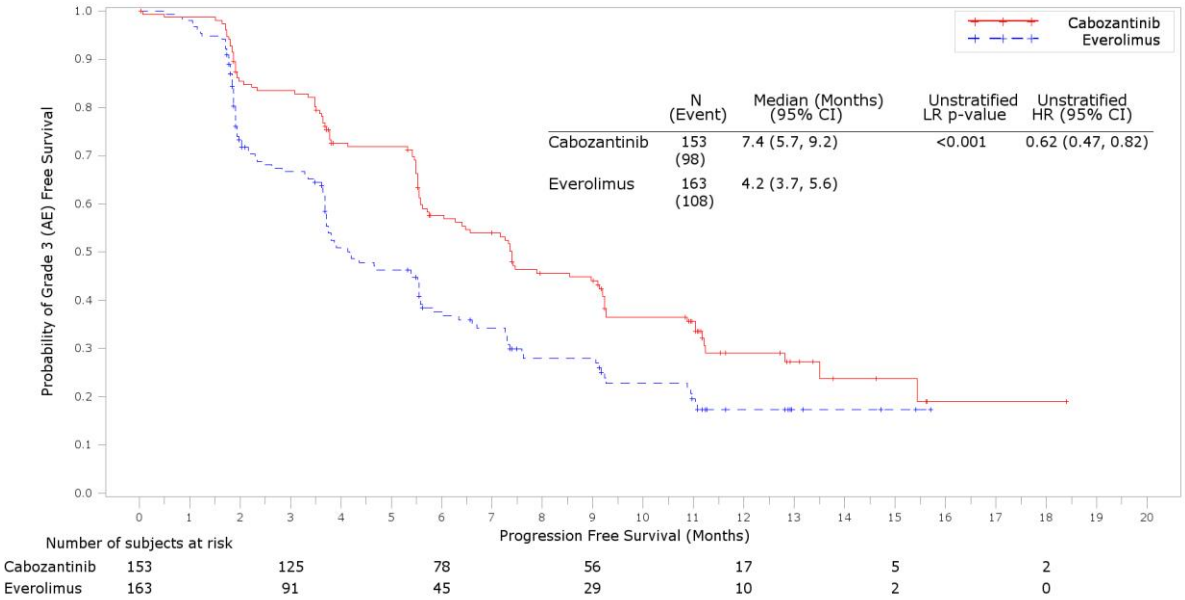


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe ohne Viszeral- und Knochenmetastasen

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 Behandlungsarmen 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 ebenso einen Hinweis (p=0,141) auf eine Effektmodifikation. 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]).

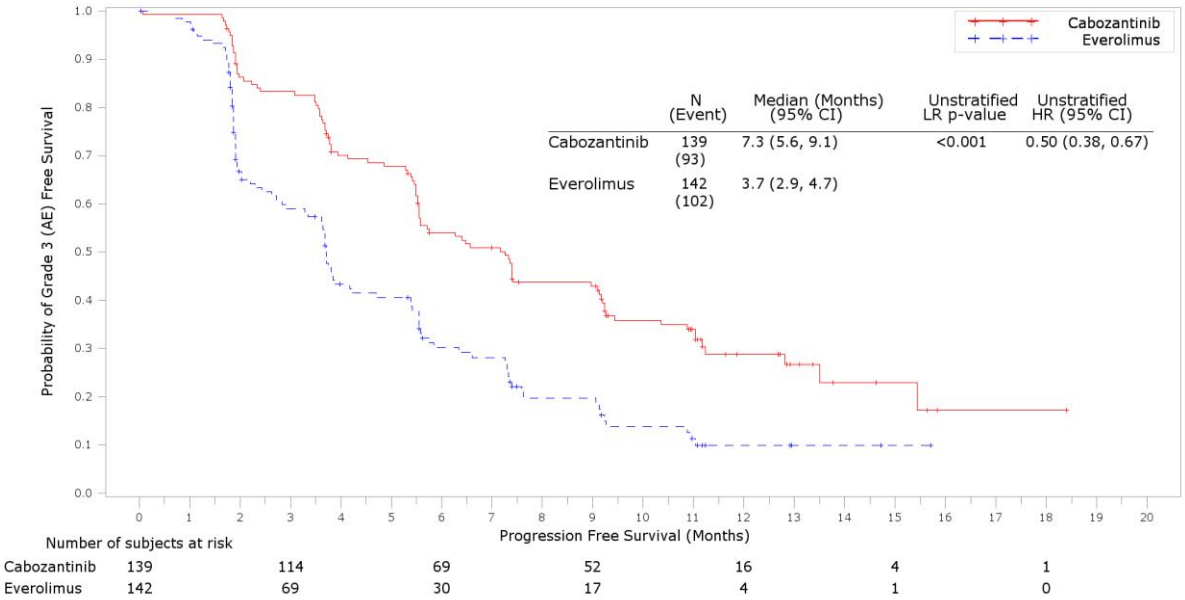


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe mit Viszeralmetastasen

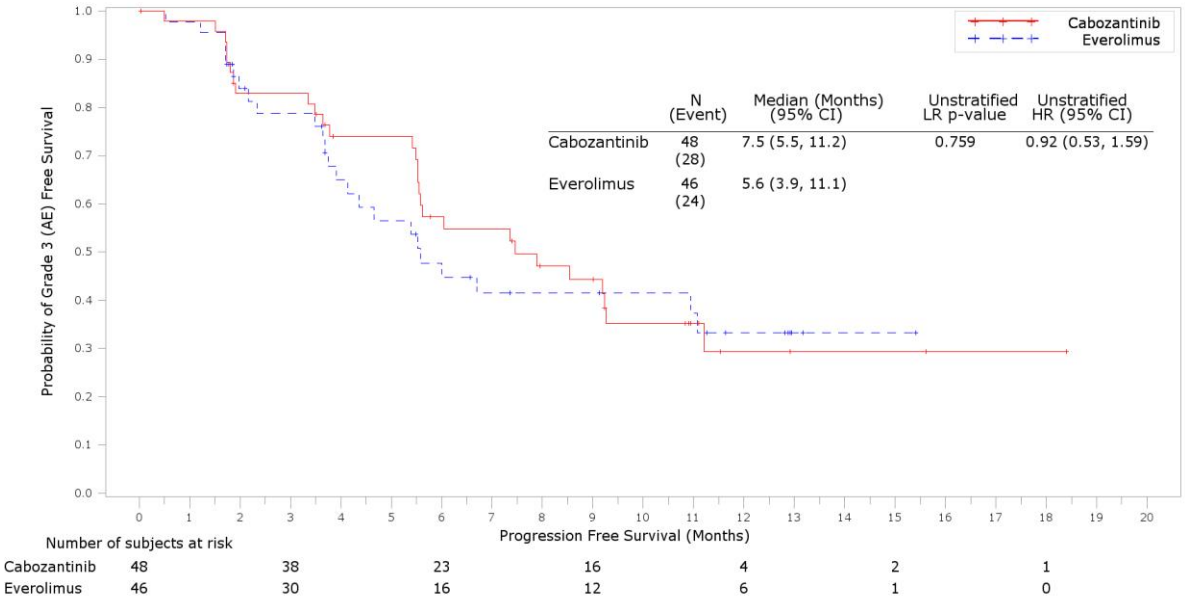


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population), Subgruppe ohne Viszeralmetastasen

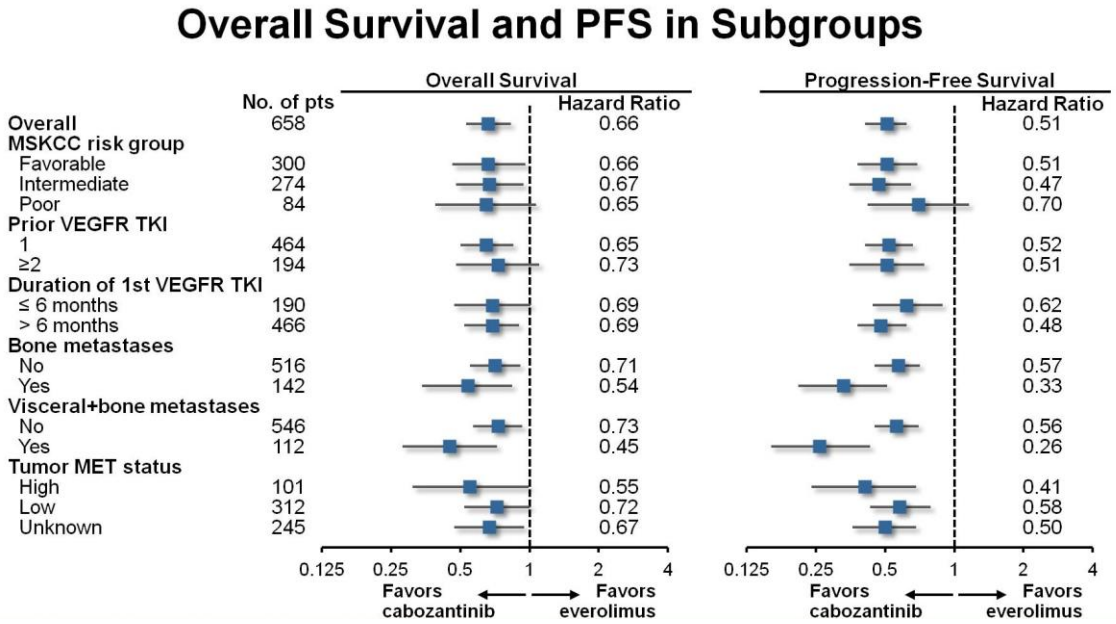


Abbildung 4-39: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

4.3.1.3.2.3 Gesamtansprechrate – RCT

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Gesamtansprechrate (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
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	

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
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	

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
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	

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
Keine Angabe	0	0	1	0				
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	

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
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

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
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	
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	

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]**	**RD [95%-KI][a] p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015								
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	NE[d]
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	NE[d]

a: OR, RR und RD sowie zugehörige KI wurden mit der SAS-Funktion Proc Freq geschätzt.

b: p-Werte aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).

c: p-Wert aus stratifiziertem Modell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).

d: Kein Interaktionstest prädefiniert

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); 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 ; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RR: Relatives Risiko; SAS: Statistical analysis system; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtansprechrate

Die Ergebnisse zur Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate alle Hinweise auf Effektmodifikation (p<0,2) im Einzelnen beschrieben. Diese zeigte sich für die Subgruppenfaktoren ECOG-Performance Status (p=0,042), ethnische Zugehörigkeit (p=0,049), Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (p=0,049), 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 4-40 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 Pazifik-Asien (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 signifikant 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]).

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.

Stratum Subgruppe	Cabozantinib N	 n (%)	Everolimus N	 n (%)	RR [95%-KI]	Interaktions- p-Wert
Gesamt	330	57 (17)	328	11 (3,40)	5,15 [2,75; 9,64]	
Alter						
<65 Jahre	196	30 (15)	198	9 (4,50)	3,37 [1,64; 6,91]	0,091
>=65 Jahre	134	27 (20)	130	2 (1,50)	13,10 [3,18; 53,96]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)						
günstig (0)	150	27 (18)	150	6 (4,00)	4,50 [1,91; 10,58]	0,520
intermediär (1)	139	25 (18)	135	3 (2,20)	8,09 [2,50; 26,18]	
schlecht (2-3)	41	5 (12)	43	2 (4,70)	2,62 [0,54; 12,77]	
Anzahl der Organe mit Metastasen						
1	59	9 (15)	56	4 (7,10)	2,14 [0,70; 6,54]	0,145
2	101	15 (15)	77	5 (6,50)	2,29 [0,87; 6,02]	
3+	168	33 (20)	190	2 (1,10)	18,66 [4,55; 76,59]	
keine Angabe	2	0 (0)	5	0 (0)	NA [NA; NA]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien						
1	235	41 (17)	229	7 (3,10)	5,71 [2,61; 12,46]	0,748
2+	95	16 (17)	99	4 (4,00)	4,17 [1,45; 12,02]	
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie						
<6 Monate	88	12 (14)	102	4 (3,90)	3,48 [1,16; 10,39]	0,237
>=6 Monate	242	45 (19)	224	7 (3,10)	5,95 [2,74; 12,92]	
keine Angabe	0	0 (0)	2	0 (0)	NA [NA; NA]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status						
0	226	47 (21)	216	9 (4,20)	4,99 [2,51; 9,93]	0,042
1	104	10 (9,60)	112	2 (1,80)	5,38 [1,21; 24,00]	
Ethnische Zugehörigkeit						
nicht-weiß	46	8 (17)	42	2 (4,80)	3,65 [0,82; 16,24]	0,049
weiß	269	49 (18)	263	7 (2,70)	6,84 [3,16; 14,83]	
keine Angabe	15	0 (0)	23	2 (8,70)	NA [NA; NA]	
Geschlecht						
Männlich	253	46 (18)	241	5 (2,10)	8,76 [3,54; 21,68]	0,109
Weiblich	77	11 (14)	86	6 (7,00)	2,05 [0,80; 5,27]	
keine Angabe	0	0 (0)	1	0 (0)	NA [NA; NA]	
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)						
0 (niedriges Risiko)	66	11 (17)	62	2 (3,20)	5,17 [1,19; 22,39]	0,202
1-2 (intermediäres Risiko)	210	40 (19)	214	6 (2,80)	6,79 [2,94; 15,68]	
3-6 (hohes Risiko)	54	6 (11)	52	3 (5,80)	1,93 [0,51; 7,30]	
Hirnmetastasen						
Ja	2	1 (50)	1	0 (0)	NA [NA; NA]	0,254
Nein	328	56 (17)	327	11 (3,40)	5,08 [2,71; 9,51]	
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)						
Ja	77	13 (17)	65	0 (0)	NA [NA; NA]	0,542
Nein	253	44 (17)	263	11 (4,20)	4,16 [2,20; 7,87]	
Lebermetastasen						
Ja	88	18 (20)	103	2 (1,90)	10,53 [2,51; 44,15]	0,179
Nein	242	39 (16)	225	9 (4,00)	4,03 [2,00; 8,13]	
Lungenmetastasen						
Ja	204	39 (19)	212	8 (3,80)	5,07 [2,43; 10,58]	0,388
Nein	126	18 (14)	116	3 (2,60)	5,52 [1,67; 18,27]	
Region						
Europa	167	25 (15)	153	6 (3,90)	3,82 [1,61; 9,05]	0,171
Nordamerika	118	19 (16)	122	3 (2,50)	6,55 [1,99; 21,55]	
Pazifik-Asien	39	11 (28)	47	1 (2,10)	13,26 [1,79; 98,21]	
Südamerika	6	2 (33)	6	1 (17)	2,00 [0,24; 16,61]	
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)						
<Median	165	28 (17)	163	11 (6,70)	2,51 [1,30; 4,88]	0,126
>=Median	165	29 (18)	164	0 (0)	NA [NA; NA]	
keine Angabe	0	0 (0)	1	0 (0)	NA [NA; NA]	
Tumor MET-IHC-Status						
Hoch	48	6 (13)	48	1 (2,10)	6,00 [0,75; 47,97]	0,608
Niedrig	138	25 (18)	151	8 (5,30)	3,42 [1,60; 7,33]	
Unbekannt	144	26 (18)	129	2 (1,60)	11,65 [2,82; 48,11]	
Viszeral- und Knochenmetastasen						
Ja	60	12 (20)	52	0 (0)	NA [NA; NA]	0,234
Nein	270	45 (17)	276	11 (4,00)	4,18 [2,21; 7,91]	
Viszeralmetastasen						
Ja	241	48 (20)	245	9 (3,70)	5,42 [2,72; 10,80]	0,071
Nein	89	9 (10)	83	2 (2,40)	4,20 [0,93; 18,86]	
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2						
Ja	18	4 (22)	14	0 (0)	NA [NA; NA]	0,389
Nein	312	53 (17)	314	11 (3,50)	4,85 [2,58; 9,11]	
Vorausgegangene Nephrektomie						
Ja	283	47 (17)	279	10 (3,60)	4,63 [2,39; 8,98]	0,328
Nein	47	10 (21)	49	1 (2,00)	10,43 [1,39; 78,30]	
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress						
<3 Monate	275	43 (16)	262	8 (3,10)	5,12 [2,45; 10,68]	0,189
>=3 Monate	52	14 (27)	65	3 (4,60)	5,83 [1,77; 19,22]	
keine Angabe	3	0 (0)	1	0 (0)	NA [NA; NA]	
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung						
<1 Jahr	59	6 (10)	76	4 (5,30)	1,93 [0,57; 6,54]	0,049
>=1 Jahr	271	51 (19)	251	7 (2,80)	6,75 [3,12; 14,59]	
keine Angabe	0	0 (0)	1	0 (0)	NA [NA; NA]	

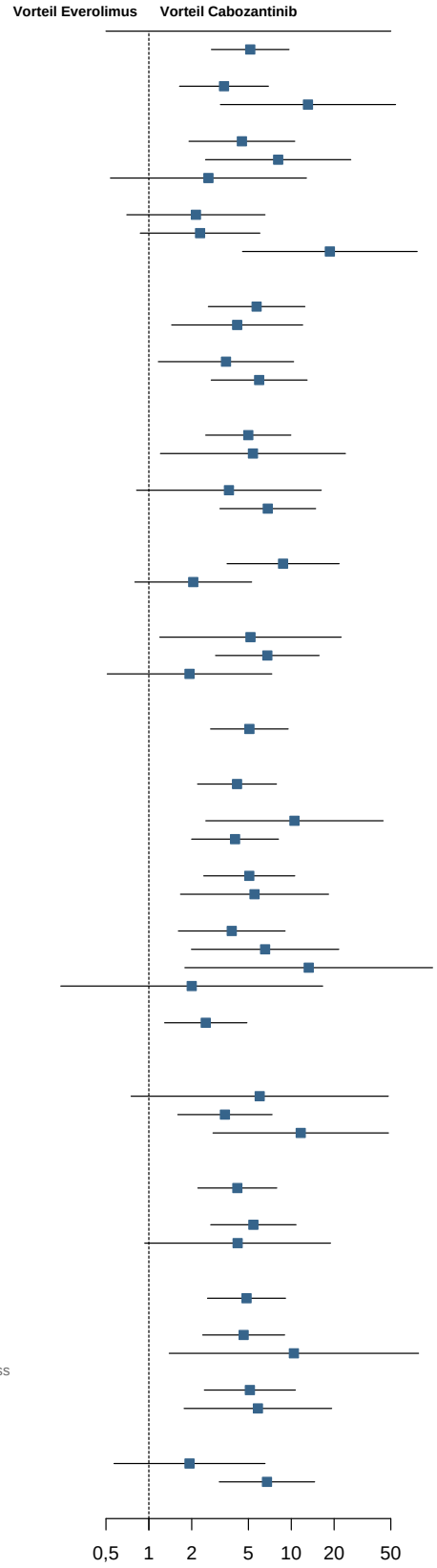


Abbildung 4-40: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) – erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

4.3.1.3.2.4 Skelettassoziierte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									0,868
<65 Jahre	196	24 (12)	NE [NE; NE]	198	29 (15)	NE [NE; NE]	0,118	0,65 [0,38; 1,12]	
≥65 Jahre	134	14 (10)	NE [NE; NE]	130	17 (13)	NE [NE; NE]	0,170	0,61 [0,30; 1,24]	
Geschlecht									0,657
Weiblich	77	5 (6,5)	NE [NE; NE]	86	9 (10)	NE [NE; NE]	0,276	0,55 [0,18; 1,64]	
Männlich	253	33 (13)	NE [NE; NE]	241	37 (15)	NE [NE; NE]	0,050	0,63 [0,39; 1,00]	
Region									0,392
Pazifik-Asien	39	5 (13)	NE [NE; NE]	47	7 (15)	NE [NE; NE]	0,491	0,67 [0,21; 2,12]	
Europa	167	21 (13)	NE [NE; NE]	153	18 (12)	NE [13,4; NE]	0,672	0,87 [0,46; 1,64]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	12 (10)	NE [NE; NE]	122	21 (17)	NE [NE; NE]	0,018	0,43 [0,21; 0,89]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,507
Günstig (0)	150	10 (6,7)	NE [NE; NE]	150	16 (11)	NE [NE; NE]	0,037	0,44 [0,20; 0,97]	
Intermediär (1)	139	20 (14)	NE [NE; NE]	135	20 (15)	NE [NE; NE]	0,498	0,81 [0,43; 1,50]	
Schlecht (2-3)	41	8 (20)	NE [11,0; NE]	43	10 (23)	NE [6,5; NE]	0,369	0,65 [0,26; 1,66]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,542
1	235	23 (9,8)	NE [NE; NE]	229	29 (13)	NE [NE; NE]	0,051	0,58 [0,34; 1,01]	
≥2	95	15 (16)	NE [NE; NE]	99	17 (17)	NE [13,4; NE]	0,399	0,74 [0,37; 1,49]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,811
1	59	4 (6,8)	NE [NE; NE]	56	5 (8,9)	NE [NE; NE]	0,534	0,66 [0,18; 2,47]	
2	101	13 (13)	NE [NE; NE]	77	11 (14)	NE [13,4; NE]	0,623	0,82 [0,37; 1,83]	
≥3	168	21 (13)	NE [NE; NE]	190	30 (16)	NE [11,5; NE]	0,020	0,52 [0,29; 0,91]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									0,921
<65 Jahre	196	29 (15)	NE [NE; NE]	198	29 (15)	NE [NE; NE]	0,282	0,75 [0,45; 1,26]	
≥65 Jahre	134	20 (15)	NE [NE; NE]	130	17 (13)	NE [NE; NE]	0,509	0,80 [0,42; 1,54]	
Geschlecht									0,978
Weiblich	77	8 (10)	NE [18,4; NE]	87	9 (10)	NE [NE; NE]	0,727	0,84 [0,32; 2,19]	
Männlich	253	41 (16)	NE [NE; NE]	240	37 (15)	NE [NE; NE]	0,173	0,73 [0,47; 1,15]	
Region									0,432
Pazifik-Asien	39	6 (15)	NE [NE; NE]	47	7 (15)	NE [NE; NE]	0,631	0,76 [0,25; 2,30]	
Europa	167	26 (16)	NE [NE; NE]	153	18 (12)	NE [NE; NE]	0,938	1,02 [0,56; 1,87]	
Südamerika	6	1 (17)	NE [14,5; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,564	39E6 [0,00; NE]	
Nordamerika	118	16 (14)	NE [NE; NE]	122	21 (17)	NE [NE; NE]	0,067	0,55 [0,28; 1,05]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,803
Günstig (0)	150	17 (11)	NE [NE; NE]	150	16 (11)	NE [NE; NE]	0,240	0,66 [0,33; 1,32]	
Intermediär (1)	139	23 (17)	NE [NE; NE]	135	20 (15)	NE [NE; NE]	0,714	0,89 [0,49; 1,63]	
Schlecht (2-3)	41	9 (22)	18,4 [11,0; NE]	43	10 (23)	NE [6,5; NE]	0,560	0,76 [0,31; 1,89]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,47
1	235	29 (12)	NE [NE; NE]	229	29 (13)	NE [NE; NE]	0,177	0,70 [0,42; 1,18]	
≥2	95	20 (21)	NE [17,8; NE]	99	17 (17)	NE [NE; NE]	0,792	0,92 [0,48; 1,76]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,486
1	59	7 (12)	NE [18,4; NE]	56	5 (8,9)	NE [NE; NE]	0,872	1,10 [0,35; 3,48]	
2	101	17 (17)	NE [NE; NE]	77	11 (14)	NE [NE; NE]	0,914	1,04 [0,49; 2,23]	
≥3	168	25 (15)	NE [NE; NE]	190	30 (16)	NE [NE; NE]	0,048	0,58 [0,34; 1,00]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									0,859
<65 Jahre	196	34 (17)	NE [NE; NE]	198	31 (16)	NE [NE; NE]	0,322	0,78 [0,48; 1,28]	
≥65 Jahre	134	23 (17)	NE [NE; NE]	130	19 (15)	NE [NE; NE]	0,346	0,74 [0,40; 1,38]	
Geschlecht									0,976
Weiblich	77	10 (13)	NE [24,4; NE]	87	11 (13)	NE [NE; NE]	0,416	0,69 [0,28; 1,69]	
Männlich	253	47 (19)	NE [NE; NE]	240	39 (16)	NE [NE; NE]	0,196	0,75 [0,49; 1,16]	
Region									0,233
Pazifik-Asien	39	9 (23)	NE [21,9; NE]	47	7 (15)	NE [NE; NE]	0,978	1,01 [0,37; 2,77]	
Europa	167	29 (17)	NE [NE; NE]	153	19 (12)	NE [NE; NE]	0,910	1,03 [0,58; 1,85]	
Südamerika	6	2 (33)	24,4 [14,5; 24,4]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,199	19E7 [0,00; NE]	
Nordamerika	118	17 (14)	NE [NE; NE]	122	24 (20)	NE [14,3; NE]	0,015	0,46 [0,24; 0,87]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,861
Günstig (0)	150	20 (13)	NE [NE; NE]	150	17 (11)	NE [NE; NE]	0,262	0,69 [0,36; 1,33]	
Intermediär (1)	139	27 (19)	NE [24,4; NE]	135	22 (16)	NE [NE; NE]	0,635	0,87 [0,49; 1,54]	
Schlecht (2-3)	41	10 (24)	18,4 [11,0; NE]	43	11 (26)	NE [6,5; NE]	0,571	0,78 [0,33; 1,85]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,619
1	235	34 (14)	NE [NE; NE]	229	31 (14)	NE [NE; NE]	0,188	0,72 [0,44; 1,18]	
≥2	95	23 (24)	NE [18,4; NE]	99	19 (19)	NE [13,4; NE]	0,618	0,86 [0,46; 1,58]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,534
1	59	7 (12)	NE [NE; NE]	56	5 (8,9)	NE [NE; NE]	0,986	1,01 [0,32; 3,22]	
2	101	21 (21)	NE [24,4; NE]	77	13 (17)	NE [NE; NE]	0,843	0,93 [0,46; 1,89]	
≥3	168	29 (17)	NE [NE; NE]	190	32 (17)	NE [14,3; NE]	0,041	0,59 [0,35; 0,98]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									0,789
<65 Jahre	196	9 (4,6)	NE [NE; NE]	198	7 (3,5)	NE [NE; NE]	0,888	1,07 [0,40; 2,90]	
≥65 Jahre	134	7 (5,2)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,642	1,34 [0,39; 4,61]	
Geschlecht									0,989
Weiblich	77	0 (0,0)	NE [NE; NE]	86	3 (3,5)	NE [NE; NE]	0,079	0,00 [0,00; NE]	
Männlich	253	16 (6,3)	NE [NE; NE]	241	8 (3,3)	NE [NE; NE]	0,342	1,51 [0,64; 3,54]	
Region									0,871
Pazifik-Asien	39	3 (7,7)	NE [NE; NE]	47	1 (2,1)	NE [NE; NE]	0,402	2,55 [0,26; 24,8]	
Europa	167	6 (3,6)	NE [NE; NE]	153	4 (2,6)	NE [NE; NE]	0,808	1,17 [0,33; 4,16]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	7 (5,9)	NE [NE; NE]	122	6 (4,9)	NE [NE; NE]	0,879	0,92 [0,30; 2,77]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,133
Günstig (0)	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	150	6 (4,0)	NE [NE; NE]	0,174	0,39 [0,10; 1,58]	
Intermediär (1)	139	12 (8,6)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,116	2,41 [0,78; 7,49]	
Schlecht (2-3)	41	1 (2,4)	NE [NE; NE]	43	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0,992	0,99 [0,06; 15,8]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,189
1	235	10 (4,3)	NE [NE; NE]	229	9 (3,9)	NE [NE; NE]	0,650	0,81 [0,33; 2,01]	
≥2	95	6 (6,3)	NE [NE; NE]	99	2 (2,0)	NE [NE; NE]	0,172	2,90 [0,58; 14,4]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									1
1	59	0 (0,0)	NE [NE; NE]	56	2 (3,6)	NE [NE; NE]	0,150	0,00 [0,00; NE]	
2	101	8 (7,9)	NE [NE; NE]	77	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,016	22E6 [0,00; NE]	
≥3	168	8 (4,8)	NE [NE; NE]	190	9 (4,7)	NE [NE; NE]	0,417	0,67 [0,26; 1,77]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									0,689
<65 Jahre	196	12 (6,1)	NE [NE; NE]	198	7 (3,5)	NE [NE; NE]	0,562	1,32 [0,52; 3,38]	
≥65 Jahre	134	11 (8,2)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,295	1,84 [0,58; 5,83]	
Geschlecht									0,111
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [18,4; NE]	87	3 (3,4)	NE [NE; NE]	0,284	0,31 [0,03; 2,99]	
Männlich	253	22 (8,7)	NE [NE; NE]	240	8 (3,3)	NE [NE; NE]	0,136	1,84 [0,81; 4,18]	
Region									0,730
Pazifik-Asien	39	4 (10)	NE [NE; NE]	47	1 (2,1)	NE [NE; NE]	0,301	3,04 [0,33; 27,7]	
Europa	167	10 (6,0)	NE [NE; NE]	153	4 (2,6)	NE [NE; NE]	0,334	1,76 [0,55; 5,65]	
Südamerika	6	1 (17)	NE [14,5; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,564	39E6 [0,00; NE]	
Nordamerika	118	8 (6,8)	NE [NE; NE]	122	6 (4,9)	NE [NE; NE]	0,968	1,02 [0,35; 2,99]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,236
Günstig (0)	150	7 (4,7)	NE [NE; NE]	150	6 (4,0)	NE [NE; NE]	0,594	0,74 [0,24; 2,25]	
Intermediär (1)	139	14 (10)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,076	2,65 [0,87; 8,07]	
Schlecht (2-3)	41	2 (4,9)	18,4 [18,4; NE]	43	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0,491	2,28 [0,20; 25,4]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,121
1	235	14 (6,0)	NE [NE; NE]	229	9 (3,9)	NE [NE; NE]	0,913	1,05 [0,45; 2,44]	
≥2	95	9 (9,5)	NE [18,4; NE]	99	2 (2,0)	NE [NE; NE]	0,067	3,82 [0,82; 17,8]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,875
1	59	3 (5,1)	NE [18,4; NE]	56	2 (3,6)	NE [NE; NE]	0,843	1,20 [0,20; 7,23]	
2	101	9 (8,9)	NE [NE; NE]	77	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,012	22E6 [0,00; NE]	
≥3	168	11 (6,5)	NE [NE; NE]	190	9 (4,7)	NE [NE; NE]	0,663	0,82 [0,33; 2,02]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									0,306
<65 Jahre	196	12 (6,1)	NE [NE; NE]	198	9 (4,5)	NE [NE; NE]	0,934	0,96 [0,40; 2,31]	
≥65 Jahre	134	13 (9,7)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,252	1,93 [0,62; 6,03]	
Geschlecht									0,075
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	87	4 (4,6)	NE [NE; NE]	0,102	0,19 [0,02; 1,74]	
Männlich	253	24 (9,5)	NE [NE; NE]	240	9 (3,8)	NE [NE; NE]	0,189	1,67 [0,77; 3,64]	
Region									0,346
Pazifik-Asien	39	5 (13)	NE [21,9; NE]	47	1 (2,1)	NE [NE; NE]	0,234	3,46 [0,40; 30,2]	
Europa	167	11 (6,6)	NE [NE; NE]	153	4 (2,6)	NE [NE; NE]	0,310	1,80 [0,57; 5,72]	
Südamerika	6	1 (17)	NE [14,5; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,414	15E7 [0,00; NE]	
Nordamerika	118	8 (6,8)	NE [NE; NE]	122	8 (6,6)	NE [17,0; NE]	0,458	0,69 [0,25; 1,87]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,452
Günstig (0)	150	8 (5,3)	NE [NE; NE]	150	6 (4,0)	NE [NE; NE]	0,715	0,82 [0,28; 2,41]	
Intermediär (1)	139	15 (11)	NE [NE; NE]	135	5 (3,7)	NE [NE; NE]	0,154	2,07 [0,75; 5,76]	
Schlecht (2-3)	41	2 (4,9)	18,4 [18,4; NE]	43	2 (4,7)	NE [14,3; NE]	0,902	1,13 [0,16; 8,26]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,07
1	235	15 (6,4)	NE [NE; NE]	229	11 (4,8)	NE [NE; NE]	0,705	0,86 [0,39; 1,89]	
≥2	95	10 (11)	NE [NE; NE]	99	2 (2,0)	NE [NE; NE]	0,070	3,76 [0,81; 17,5]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,189
1	59	3 (5,1)	NE [NE; NE]	56	2 (3,6)	NE [NE; NE]	0,983	0,98 [0,16; 6,04]	
2	101	10 (9,9)	NE [NE; NE]	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	0,044	6,36 [0,81; 50,0]	
≥3	168	12 (7,1)	NE [NE; NE]	190	10 (5,3)	NE [NE; NE]	0,503	0,74 [0,31; 1,77]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									0,97
<65 Jahre	196	2 (1,0)	NE [NE; NE]	198	4 (2,0)	NE [NE; NE]	0,205	0,35 [0,06; 1,92]	
≥65 Jahre	134	2 (1,5)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [12,7; NE]	0,217	0,35 [0,06; 1,97]	
Geschlecht									0,406
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	86	5 (5,8)	NE [NE; NE]	0,099	0,20 [0,02; 1,69]	
Männlich	253	3 (1,2)	NE [NE; NE]	241	3 (1,2)	NE [NE; NE]	0,580	0,64 [0,13; 3,20]	
Region									0,997
Pazifik-Asien	39	1 (2,6)	NE [NE; NE]	47	2 (4,3)	NE [NE; NE]	0,386	0,36 [0,03; 3,99]	
Europa	167	3 (1,8)	NE [NE; NE]	153	4 (2,6)	NE [NE; NE]	0,474	0,58 [0,13; 2,61]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	0 (0,0)	NE [NE; NE]	122	2 (1,6)	NE [NE; NE]	0,103	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,844
Günstig (0)	150	1 (0,7)	NE [NE; NE]	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,195	0,25 [0,03; 2,41]	
Intermediär (1)	139	3 (2,2)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [12,7; NE]	0,385	0,52 [0,11; 2,34]	
Schlecht (2-3)	41	0 (0,0)	NE [NE; NE]	43	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0,297	0,00 [0,00; NE]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,994
1	235	4 (1,7)	NE [NE; NE]	229	7 (3,1)	NE [NE; NE]	0,122	0,39 [0,11; 1,34]	
≥2	95	0 (0,0)	NE [NE; NE]	99	1 (1,0)	NE [NE; NE]	0,312	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,695
1	59	1 (1,7)	NE [NE; NE]	56	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,376	24E6 [0,00; NE]	
2	101	1 (1,0)	NE [NE; NE]	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	0,835	0,75 [0,05; 11,9]	
≥3	168	2 (1,2)	NE [NE; NE]	190	7 (3,7)	NE [12,7; NE]	0,015	0,17 [0,04; 0,85]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									0,484
<65 Jahre	196	4 (2,0)	NE [NE; NE]	198	4 (2,0)	NE [NE; NE]	0,543	0,65 [0,16; 2,62]	
≥65 Jahre	134	2 (1,5)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,213	0,35 [0,06; 1,96]	
Geschlecht									0,191
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	87	5 (5,7)	NE [NE; NE]	0,100	0,20 [0,02; 1,70]	
Männlich	253	5 (2,0)	NE [NE; NE]	240	3 (1,3)	NE [NE; NE]	0,928	0,94 [0,22; 3,99]	
Region									1
Pazifik-Asien	39	2 (5,1)	NE [NE; NE]	47	2 (4,3)	NE [NE; NE]	0,601	0,59 [0,08; 4,27]	
Europa	167	4 (2,4)	NE [NE; NE]	153	4 (2,6)	NE [NE; NE]	0,645	0,72 [0,18; 2,91]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	0 (0,0)	NE [NE; NE]	122	2 (1,6)	NE [NE; NE]	0,102	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,841
Günstig (0)	150	2 (1,3)	NE [NE; NE]	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,353	0,43 [0,07; 2,65]	
Intermediär (1)	139	3 (2,2)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,328	0,48 [0,11; 2,17]	
Schlecht (2-3)	41	1 (2,4)	NE [15,3; NE]	43	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0,977	0,96 [0,06; 15,4]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,520
1	235	5 (2,1)	NE [NE; NE]	229	7 (3,1)	NE [NE; NE]	0,186	0,47 [0,15; 1,48]	
≥2	95	1 (1,1)	NE [NE; NE]	99	1 (1,0)	NE [NE; NE]	0,775	0,66 [0,04; 11,2]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,494
1	59	1 (1,7)	NE [NE; NE]	56	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,376	24E6 [0,00; NE]	
2	101	2 (2,0)	NE [NE; NE]	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	0,807	1,35 [0,12; 14,9]	
≥3	168	3 (1,8)	NE [NE; NE]	190	7 (3,7)	NE [NE; NE]	0,028	0,24 [0,06; 0,95]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									0,461
<65 Jahre	196	4 (2,0)	NE [NE; NE]	198	4 (2,0)	NE [NE; NE]	0,539	0,65 [0,16; 2,61]	
≥65 Jahre	134	2 (1,5)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,213	0,35 [0,06; 1,96]	
Geschlecht									0,172
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	87	5 (5,7)	NE [NE; NE]	0,101	0,20 [0,02; 1,70]	
Männlich	253	5 (2,0)	NE [NE; NE]	240	3 (1,3)	NE [NE; NE]	0,913	0,92 [0,22; 3,94]	
Region									1
Pazifik-Asien	39	2 (5,1)	NE [NE; NE]	47	2 (4,3)	NE [NE; NE]	0,601	0,59 [0,08; 4,27]	
Europa	167	4 (2,4)	NE [NE; NE]	153	4 (2,6)	NE [NE; NE]	0,642	0,72 [0,18; 2,90]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	0 (0,0)	NE [NE; NE]	122	2 (1,6)	NE [NE; NE]	0,102	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,898
Günstig (0)	150	2 (1,3)	NE [NE; NE]	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,353	0,43 [0,07; 2,65]	
Intermediär (1)	139	3 (2,2)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,328	0,48 [0,11; 2,17]	
Schlecht (2-3)	41	1 (2,4)	NE [15,3; NE]	43	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0,933	0,89 [0,06; 14,2]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,607
1	235	5 (2,1)	NE [NE; NE]	229	7 (3,1)	NE [NE; NE]	0,186	0,47 [0,15; 1,48]	
≥2	95	1 (1,1)	NE [NE; NE]	99	1 (1,0)	NE [NE; NE]	0,740	0,62 [0,04; 10,7]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,492
1	59	1 (1,7)	NE [NE; NE]	56	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,376	24E6 [0,00; NE]	
2	101	2 (2,0)	NE [NE; NE]	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	0,807	1,35 [0,12; 14,9]	
≥3	168	3 (1,8)	NE [NE; NE]	190	7 (3,7)	NE [NE; NE]	0,029	0,24 [0,06; 0,96]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									0,579
<65 Jahre	196	5 (2,6)	NE [NE; NE]	198	6 (3,0)	NE [NE; NE]	0,507	0,67 [0,20; 2,21]	
≥65 Jahre	134	6 (4,5)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,849	1,13 [0,32; 4,07]	
Geschlecht									0,507
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	0,594	0,53 [0,05; 5,81]	
Männlich	253	10 (4,0)	NE [NE; NE]	241	8 (3,3)	NE [NE; NE]	0,784	0,88 [0,34; 2,24]	
Region									0,581
Pazifik-Asien	39	3 (7,7)	NE [NE; NE]	47	1 (2,1)	NE [NE; NE]	0,402	2,56 [0,26; 24,8]	
Europa	167	4 (2,4)	NE [NE; NE]	153	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,996	1,00 [0,22; 4,51]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	4 (3,4)	NE [NE; NE]	122	6 (4,9)	NE [NE; NE]	0,345	0,55 [0,15; 1,96]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,216
Günstig (0)	150	1 (0,7)	NE [NE; NE]	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,201	0,25 [0,03; 2,45]	
Intermediär (1)	139	9 (6,5)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,357	1,73 [0,53; 5,66]	
Schlecht (2-3)	41	1 (2,4)	NE [NE; NE]	43	3 (7,0)	NE [NE; NE]	0,278	0,31 [0,03; 2,95]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,327
1	235	6 (2,6)	NE [NE; NE]	229	7 (3,1)	NE [NE; NE]	0,399	0,63 [0,21; 1,88]	
≥2	95	5 (5,3)	NE [NE; NE]	99	3 (3,0)	NE [NE; NE]	0,584	1,49 [0,35; 6,26]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									1
1	59	0 (0,0)	NE [NE; NE]	56	2 (3,6)	NE [NE; NE]	0,119	0,00 [0,00; NE]	
2	101	5 (5,0)	NE [NE; NE]	77	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,056	22E6 [0,00; NE]	
≥3	168	6 (3,6)	NE [NE; NE]	190	8 (4,2)	NE [NE; NE]	0,277	0,56 [0,19; 1,63]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									0,463
<65 Jahre	196	5 (2,6)	NE [NE; NE]	198	6 (3,0)	NE [NE; NE]	0,507	0,67 [0,20; 2,21]	
≥65 Jahre	134	7 (5,2)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	NE [NE; NE]	0,709	1,27 [0,37; 4,39]	
Geschlecht									0,486
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	87	2 (2,3)	NE [NE; NE]	0,599	0,53 [0,05; 5,87]	
Männlich	253	11 (4,3)	NE [NE; NE]	240	8 (3,3)	NE [NE; NE]	0,891	0,94 [0,37; 2,35]	
Region									0,697
Pazifik-Asien	39	3 (7,7)	NE [NE; NE]	47	1 (2,1)	NE [NE; NE]	0,427	2,44 [0,25; 23,8]	
Europa	167	4 (2,4)	NE [NE; NE]	153	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,993	1,01 [0,22; 4,52]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	5 (4,2)	NE [NE; NE]	122	6 (4,9)	NE [NE; NE]	0,468	0,64 [0,19; 2,14]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,291
Günstig (0)	150	2 (1,3)	NE [NE; NE]	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,363	0,44 [0,07; 2,70]	
Intermediär (1)	139	9 (6,5)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,360	1,73 [0,53; 5,64]	
Schlecht (2-3)	41	1 (2,4)	NE [NE; NE]	43	3 (7,0)	NE [NE; NE]	0,269	0,30 [0,03; 2,89]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,385
1	235	7 (3,0)	NE [NE; NE]	229	7 (3,1)	NE [NE; NE]	0,515	0,70 [0,25; 2,03]	
≥2	95	5 (5,3)	NE [NE; NE]	99	3 (3,0)	NE [NE; NE]	0,581	1,49 [0,36; 6,28]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									1
1	59	0 (0,0)	NE [NE; NE]	56	2 (3,6)	NE [NE; NE]	0,119	0,00 [0,00; NE]	
2	101	6 (5,9)	NE [NE; NE]	77	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,041	22E6 [0,00; NE]	
≥3	168	6 (3,6)	NE [NE; NE]	190	8 (4,2)	NE [NE; NE]	0,292	0,57 [0,19; 1,65]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									0,806
<65 Jahre	196	9 (4,6)	NE [NE; NE]	198	7 (3,5)	NE [NE; NE]	0,831	0,90 [0,33; 2,43]	
≥65 Jahre	134	9 (6,7)	NE [NE; NE]	130	5 (3,8)	NE [NE; NE]	0,859	1,11 [0,36; 3,39]	
Geschlecht									0,096
Weiblich	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	87	4 (4,6)	NE [NE; NE]	0,136	0,22 [0,02; 1,96]	
Männlich	253	17 (6,7)	NE [NE; NE]	240	8 (3,3)	NE [NE; NE]	0,572	1,28 [0,54; 3,00]	
Region									0,274
Pazifik-Asien	39	6 (15)	NE [22,0; NE]	47	1 (2,1)	NE [NE; NE]	0,193	3,78 [0,44; 32,1]	
Europa	167	6 (3,6)	NE [NE; NE]	153	3 (2,0)	NE [NE; NE]	0,633	1,40 [0,35; 5,64]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	6 (5,1)	NE [NE; NE]	122	8 (6,6)	NE [NE; NE]	0,188	0,49 [0,17; 1,45]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,215
Günstig (0)	150	3 (2,0)	NE [NE; NE]	150	4 (2,7)	NE [NE; NE]	0,257	0,42 [0,09; 1,95]	
Intermediär (1)	139	12 (8,6)	NE [NE; NE]	135	4 (3,0)	NE [NE; NE]	0,213	2,04 [0,65; 6,41]	
Schlecht (2-3)	41	3 (7,3)	NE [15,3; NE]	43	4 (9,3)	NE [14,5; NE]	0,509	0,61 [0,13; 2,73]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,413
1	235	10 (4,3)	NE [NE; NE]	229	8 (3,5)	NE [NE; NE]	0,659	0,81 [0,32; 2,07]	
≥2	95	8 (8,4)	NE [NE; NE]	99	4 (4,0)	NE [NE; NE]	0,560	1,43 [0,42; 4,85]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,349
1	59	0 (0,0)	NE [NE; NE]	56	2 (3,6)	NE [NE; NE]	0,119	0,00 [0,00; NE]	
2	101	7 (6,9)	NE [NE; NE]	77	1 (1,3)	NE [NE; NE]	0,121	4,55 [0,56; 37,1]	
≥3	168	11 (6,5)	NE [NE; NE]	190	9 (4,7)	NE [NE; NE]	0,471	0,72 [0,29; 1,78]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									0,574
<65 Jahre	196	17 (8,7)	NE [NE; NE]	198	22 (11)	NE [NE; NE]	0,109	0,60 [0,32; 1,13]	
≥65 Jahre	134	8 (6,0)	NE [NE; NE]	130	13 (10)	NE [NE; NE]	0,056	0,43 [0,18; 1,05]	
Geschlecht									0,788
Weiblich	77	4 (5,2)	NE [NE; NE]	86	6 (7,0)	NE [NE; NE]	0,500	0,65 [0,18; 2,30]	
Männlich	253	21 (8,3)	NE [NE; NE]	241	29 (12)	NE [NE; NE]	0,012	0,49 [0,28; 0,86]	
Region									0,741
Pazifik-Asien	39	2 (5,1)	NE [NE; NE]	47	5 (11)	NE [NE; NE]	0,236	0,38 [0,07; 1,99]	
Europa	167	14 (8,4)	NE [NE; NE]	153	15 (9,8)	NE [13,4; NE]	0,310	0,69 [0,33; 1,43]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	9 (7,6)	NE [NE; NE]	122	15 (12)	NE [NE; NE]	0,044	0,44 [0,19; 1,00]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,696
Günstig (0)	150	8 (5,3)	NE [NE; NE]	150	12 (8,0)	NE [NE; NE]	0,088	0,46 [0,19; 1,14]	
Intermediär (1)	139	10 (7,2)	NE [NE; NE]	135	16 (12)	NE [NE; NE]	0,069	0,49 [0,22; 1,08]	
Schlecht (2-3)	41	7 (17)	NE [11,0; NE]	43	7 (16)	NE [7,3; NE]	0,650	0,78 [0,27; 2,25]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,995
1	235	15 (6,4)	NE [NE; NE]	229	20 (8,7)	NE [NE; NE]	0,072	0,54 [0,28; 1,07]	
≥2	95	10 (11)	NE [NE; NE]	99	15 (15)	NE [13,4; NE]	0,122	0,54 [0,24; 1,20]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,219
1	59	4 (6,8)	NE [NE; NE]	56	3 (5,4)	NE [NE; NE]	0,872	1,13 [0,25; 5,07]	
2	101	5 (5,0)	NE [NE; NE]	77	11 (14)	NE [13,4; NE]	0,016	0,30 [0,10; 0,85]	
≥3	168	16 (9,5)	NE [NE; NE]	190	21 (11)	NE [NE; NE]	0,069	0,55 [0,28; 1,06]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									0,675
<65 Jahre	196	21 (11)	NE [NE; NE]	198	23 (12)	NE [NE; NE]	0,189	0,67 [0,37; 1,22]	
≥65 Jahre	134	11 (8,2)	NE [NE; NE]	130	13 (10)	NE [NE; NE]	0,153	0,56 [0,25; 1,26]	
Geschlecht									0,678
Weiblich	77	6 (7,8)	NE [NE; NE]	87	7 (8,0)	NE [NE; NE]	0,666	0,79 [0,26; 2,35]	
Männlich	253	26 (10)	NE [NE; NE]	240	29 (12)	NE [NE; NE]	0,042	0,58 [0,34; 0,99]	
Region									0,884
Pazifik-Asien	39	3 (7,7)	NE [NE; NE]	47	5 (11)	NE [NE; NE]	0,354	0,51 [0,12; 2,17]	
Europa	167	16 (9,6)	NE [NE; NE]	153	15 (9,8)	NE [NE; NE]	0,422	0,75 [0,37; 1,52]	
Südamerika	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	NE [NE; NE]	
Nordamerika	118	13 (11)	NE [NE; NE]	122	16 (13)	NE [NE; NE]	0,101	0,54 [0,26; 1,14]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,776
Günstig (0)	150	13 (8,7)	NE [NE; NE]	150	13 (8,7)	NE [NE; NE]	0,238	0,63 [0,29; 1,37]	
Intermediär (1)	139	12 (8,6)	NE [NE; NE]	135	16 (12)	NE [NE; NE]	0,117	0,55 [0,26; 1,17]	
Schlecht (2-3)	41	7 (17)	NE [11,0; NE]	43	7 (16)	NE [7,3; NE]	0,672	0,80 [0,28; 2,28]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,979
1	235	19 (8,1)	NE [NE; NE]	229	21 (9,2)	NE [NE; NE]	0,133	0,62 [0,33; 1,16]	
≥2	95	13 (14)	NE [NE; NE]	99	15 (15)	NE [NE; NE]	0,245	0,64 [0,30; 1,36]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,476
1	59	5 (8,5)	NE [NE; NE]	56	3 (5,4)	NE [NE; NE]	0,692	1,34 [0,32; 5,62]	
2	101	9 (8,9)	NE [NE; NE]	77	11 (14)	NE [NE; NE]	0,133	0,51 [0,21; 1,24]	
≥3	168	18 (11)	NE [NE; NE]	190	22 (12)	NE [NE; NE]	0,071	0,56 [0,30; 1,06]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									0,306
<65 Jahre	196	25 (13)	NE [NE; NE]	198	23 (12)	NE [NE; NE]	0,356	0,76 [0,43; 1,35]	
≥65 Jahre	134	12 (9,0)	NE [NE; NE]	130	15 (12)	NE [NE; NE]	0,059	0,48 [0,22; 1,04]	
Geschlecht									0,574
Weiblich	77	8 (10)	NE [24,9; NE]	87	8 (9,2)	NE [NE; NE]	0,560	0,74 [0,26; 2,06]	
Männlich	253	29 (11)	NE [NE; NE]	240	30 (13)	NE [NE; NE]	0,051	0,60 [0,36; 1,01]	
Region									0,906
Pazifik-Asien	39	4 (10)	NE [24,9; NE]	47	5 (11)	NE [NE; NE]	0,515	0,64 [0,17; 2,45]	
Europa	167	18 (11)	NE [NE; NE]	153	16 (10)	NE [NE; NE]	0,418	0,76 [0,38; 1,49]	
Südamerika	6	1 (17)	24,4 [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0,317	2E11 [0,00; NE]	
Nordamerika	118	14 (12)	NE [NE; NE]	122	17 (14)	NE [NE; NE]	0,069	0,52 [0,25; 1,07]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									0,784
Günstig (0)	150	16 (11)	NE [NE; NE]	150	14 (9,3)	NE [NE; NE]	0,266	0,66 [0,32; 1,37]	
Intermediär (1)	139	14 (10)	NE [NE; NE]	135	17 (13)	NE [NE; NE]	0,120	0,57 [0,28; 1,17]	
Schlecht (2-3)	41	7 (17)	NE [11,0; NE]	43	7 (16)	NE [7,3; NE]	0,672	0,80 [0,28; 2,28]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									0,610
1	235	23 (9,8)	NE [NE; NE]	229	21 (9,2)	NE [NE; NE]	0,252	0,71 [0,39; 1,29]	
≥2	95	14 (15)	NE [NE; NE]	99	17 (17)	NE [13,4; NE]	0,120	0,57 [0,28; 1,17]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									0,634
1	59	5 (8,5)	NE [NE; NE]	56	3 (5,4)	NE [NE; NE]	0,692	1,34 [0,32; 5,62]	
2	101	13 (13)	NE [24,4; NE]	77	12 (16)	NE [NE; NE]	0,132	0,54 [0,23; 1,22]	
≥3	168	19 (11)	NE [NE; NE]	190	23 (12)	NE [NE; NE]	0,053	0,55 [0,29; 1,02]	

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; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); 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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Skelettassoziierte Ereignisse

Bei den skelettassoziierten Ereignissen und auch bei den einzelnen Komponenten zeigten sich in der finalen Analyse (Datenschnitt 2. Oktober 2016) keine signifikanten Effektunterschiede zwischen den Subgruppen. Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen ergaben sich bezüglich des Subgruppenfaktors Geschlecht in den einzelnen Komponenten pathologische Frakturen (p=0,075), Rückenmarkskompression (p=0,172) und operativer Eingriff am Knochen (p=0,096). Die Effektschätzer für die Subgruppe weiblich zeigten tendenziell Vorteile für Cabozantinib, Effekte für die Subgruppe männlich tendenziell für Everolimus.

Ein weiterer Hinweis lag für die Einzelkomponente pathologische Frakturen zum Subgruppenfaktor Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (p=0,070) vor. Der Effektschätzer für die Subgruppe mit einer Vorbehandlung zeigte tendenziell Vorteile für Cabozantinib, der Effekt für die Subgruppe mit zwei oder mehr Vorbehandlungen tendenziell für Everolimus.

Zu allen hier erwähnten Subgruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant so dass die Subgruppenunterschiede nicht als fazitrelevant betrachtet werden.

4.3.1.3.2.5 FKSI-DRS – RCT

Subgruppenanalysen für TUDD

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=3 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Alter									
<65 Jahre	191	106 (55,5)	5,55 [3,78; 9,26]	175	112 (64)	3,68 [2,76; 3,84]	0,0152	0,718 [0,550; 0,938]	
≥65 Jahre	127	77 (60,6)	5,59 [3,68; 12,8]	122	84 (68,9)	2,83 [1,91; 3,84]	0,002	0,606 [0,442; 0,833]	0,4429
Geschlecht									
Weiblich	74	41 (55,4)	4,67 [2,89; 12,9]	81	53 (65,4)	2,83 [1,94; 4,83]	0,0889	0,701 [0,465; 1,056]	
Männlich	244	142 (58,2)	7,39 [3,88; 11,1]	215	142 (66)	2,86 [2,76; 3,78]	0,0009	0,67 [0,529; 0,848]	0,8795
Region									
Nordamerika	111	64 (57,7)	4,8 [2,76; 11,1]	108	71 (65,7)	2,79 [1,91; 3,71]	0,0183	0,662 [0,470; 0,933]	
Europa	162	91 (56,2)	4,7 [3,71; 7,46]	139	94 (67,6)	3,61 [2,07; 4,67]	0,0293	0,725 [0,543; 0,968]	0,6634
Pazifik-Asien	39	25 (64,1)	9,26 [4,60; 16,6]	44	26 (59,1)	3,71 [1,91; 7,43]	0,0176	0,471 [0,253; 0,877]	0,9420
Südamerika	6	3 (50)	NE [0,89; NE]	6	5 (83,3)	4,17 [0,95; 9,26]	0,4202	0,549 [0,128; 2,360]	0,5371
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	146	89 (61)	4,8 [3,22; 9,26]	136	92 (67,6)	2,79 [1,91; 3,71]	0,0072	0,665 [0,494; 0,896]	
Intermediär (1)	132	80 (60,6)	4,63 [2,79; 9,26]	125	88 (70,4)	2,83 [1,91; 4,63]	0,0138	0,681 [0,502; 0,925]	0,8976
Schlecht (2-3)	40	14 (35)	16,6 [5,59; NE]	36	16 (44,4)	3,78 [2,83; NE]	0,2283	0,64 [0,310; 1,322]	0,9575

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	225	132 (58,7)	5,59 [3,78; 9,26]	206	143 (69,4)	2,83 [1,94; 3,71]	0,0003	0,646 [0,508; 0,820]	
≥2	93	51 (54,8)	5,55 [2,96; 16,5]	91	53 (58,2)	3,78 [2,76; 7,39]	0,1287	0,74 [0,502; 1,091]	0,6203
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									
1	56	31 (55,4)	7,43 [1,91; 24,0]	51	37 (72,5)	3,71 [1,91; 5,55]	0,0725	0,641 [0,394; 1,041]	
2	98	58 (59,2)	7,43 [2,89; 11,1]	70	44 (62,9)	3,45 [1,87; 5,95]	0,3647	0,834 [0,562; 1,236]	0,3757
≥3	162	93 (57,4)	4,7 [3,75; 9,26]	171	111 (64,9)	2,86 [1,97; 3,75]	0,0005	0,607 [0,458; 0,804]	0,9340

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time until definitive deterioration)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

d: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppenfaktor aus Cox-Regressionsmodell mit Variablen Behandlung, Subgruppenfaktor und Behandlung*Subgruppenfaktor. Referenzkategorie zu jedem Subgruppenfaktor ist die jeweils erstgenannte Subgruppe.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; 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; TUDD: Time until definitive deterioration

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=4 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Alter									
<65 Jahre	191	102 (53,4)	5,55 [3,81; 12,8]	175	93 (53,1)	5,55 [3,71; 7,43]	0,5339	0,915 [0,690; 1,212]	
≥65 Jahre	127	70 (55,1)	7,46 [3,68; 12,9]	122	83 (68)	2,83 [1,94; 4,63]	0,0026	0,610 [0,442; 0,842]	0,0638
Geschlecht									
Weiblich	74	42 (56,8)	4,63 [2,89; 9,26]	81	48 (59,3)	3,78 [2,76; 7,52]	0,7003	0,922 [0,609; 1,395]	
Männlich	244	130 (53,3)	7,46 [4,40; 12,9]	215	127 (59,1)	4,57 [2,83; 5,95]	0,0146	0,736 [0,575; 0,941]	0,3628
Region									
Nordamerika	111	64 (57,7)	4,63 [2,86; 9,26]	108	63 (58,3)	3,71 [2,79; 4,67]	0,2416	0,811 [0,570; 1,152]	
Europa	162	80 (49,4)	7,46 [3,71; 16,7]	139	84 (60,4)	4,83 [3,71; 7,29]	0,0641	0,749 [0,551; 1,017]	0,6855
Pazifik-Asien	39	23 (59)	9,26 [3,75; 16,6]	44	24 (54,5)	5,95 [1,91; 9,23]	0,1992	0,681 [0,379; 1,224]	0,6590
Südamerika	6	5 (83,3)	2,73 [0,89; NE]	6	5 (83,3)	5,57 [0,95; 20,3]	0,4751	1,688 [0,401; 7,103]	0,3726
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	146	89 (61)	4,47 [3,58; 7,43]	136	84 (61,8)	3,71 [2,79; 5,59]	0,2313	0,833 [0,617; 1,124]	
Intermediär (1)	132	70 (53)	5,55 [3,71; 18,4]	125	78 (62,4)	4,63 [2,79; 5,95]	0,0437	0,716 [0,518; 0,991]	0,5285
Schlecht (2-3)	40	13 (32,5)	16,6 [12,9; NE]	36	14 (38,9)	7,39 [3,71; NE]	0,3937	0,718 [0,336; 1,536]	0,7133
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	225	122 (54,2)	5,59 [3,78; 9,26]	206	126 (61,2)	3,71 [2,79; 5,62]	0,0328	0,762 [0,593; 0,978]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
≥2	93	50 (53,8)	5,55 [3,68; 16,5]	91	50 (54,9)	4,6 [2,86; 7,49]	0,2502	0,793 [0,535; 1,177]	0,8238
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									
1	56	28 (50)	12,9 [1,91; NE]	51	31 (60,8)	4,83 [2,79; 7,39]	0,4549	0,822 [0,492; 1,374]	
2	98	56 (57,1)	5,55 [2,89; 11,2]	70	42 (60)	4,93 [2,79; 12,5]	0,9515	0,988 [0,662; 1,474]	0,5170
≥3	162	87 (53,7)	5,55 [3,75; 16,6]	171	100 (58,5)	3,71 [2,76; 4,73]	0,004	0,652 [0,487; 0,873]	0,5350

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time until definitive deterioration)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

d: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppenfaktor aus Cox-Regressionsmodell mit Variablen Behandlung, Subgruppenfaktor und Behandlung*Subgruppenfaktor. Referenzkategorie zu jedem Subgruppenfaktor ist die jeweils erstgenannte Subgruppe.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; 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; TUDD: Time until definitive deterioration

Subgruppenanalysen für MMRM

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
Overall	318	-0,8371 (4,7519)	297	-1,2385 (4,685)	0,401 [0,111; 0,692] (4,733)	0,007	
Alter							0,115
<65 Jahre	191	-0,5291 (4,8797)	175	-0,7462 (4,476)	0,217 [-0,146; 0,581] (4,716)	0,241	
≥65 Jahre	127	-1,3074 (4,5304)	122	-2,0366 (4,9141)	0,729 [0,247; 1,212] (4,713)	0,003	
Geschlecht							0,471
Weiblich	74	-0,7361 (5,0681)	80	-1,3503 (4,8648)	0,614 [0,026; 1,202] (4,975)	0,041	
Männlich	244	-0,8536 (4,6609)	216	-1,184 (4,6284)	0,330 [-0,009; 0,670] (4,658)	0,056	
Region							0,027
Pazifik-Asien	39	-0,5276 (4,3764)	44	-0,5646 (4,9129)	0,037 [-0,696; 0,770] (4,634)	0,92	
Europa	162	-1,0351 (5,1038)	139	-1,1552 (4,431)	0,120 [-0,312; 0,552] (4,839)	0,584	
Südamerika	6	-1,4388 (3,812)	6	-3,1341 (6,4193)	1,695 [-0,823; 4,213] (4,984)	0,162	
Nordamerika	111	-0,6729 (4,4016)	108	-1,5856 (4,7625)	0,913 [0,431; 1,395] (4,583)	<0,001	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,031
Günstig (0)	146	-1,3875 (4,319)	136	-1,6525 (4,5311)	0,265 [-0,138; 0,668] (4,41)	0,197	
Intermediär (1)	132	-0,8934 (4,4919)	125	-1,1787 (4,7901)	0,285 [-0,173; 0,743] (4,626)	0,221	
Schlecht (2-3)	40	1,768 (6,2528)	36	0,5829 (4,7076)	1,185 [0,184; 2,187] (5,751)	0,021	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,032

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
1	225	-1,0362 (4,8254)	206	-1,2404 (4,6861)	0,204 [-0,143; 0,551] (4,77)	0,248	
≥2	93	-0,3568 (4,5381)	91	-1,2521 (4,6805)	0,895 [0,358; 1,432] (4,641)	0,001	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,001
1	56	-1,3643 (4,2902)	51	-0,9239 (-4,395)	0,440 [-1,064; 0,183] (4,333)	0,164	
2	98	-1,0027 (4,7552)	70	-1,0364 (4,834)	0,034 [-0,489; 0,556] (4,785)	0,899	
≥3	162	-0,445 (4,9048)	171	-1,409 (4,6507)	0,964 [0,535; 1,393] (4,831)	<0,001	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sd: Standardabweichung, VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
Overall	318	-1,0934 (4,7807)	297	-1,4861 (4,6275)	0,393 [0,120; 0,666] (4,727)	0,005	
Alter							0,046
<65 Jahre	191	-0,9691 (4,956)	175	-1,1556 (4,4643)	0,187 [-0,158; 0,531] (4,763)	0,287	
≥65 Jahre	127	-1,2508 (4,5024)	122	-1,986 (4,8126)	0,735 [0,287; 1,183] (4,647)	0,001	
Geschlecht							0,304
Weiblich	74	-0,9031 (4,9804)	81	-1,5646 (4,8109)	0,661 [0,120; 1,203] (4,908)	0,017	
Männlich	244	-1,1593 (4,7233)	215	-1,4512 (4,5662)	0,292 [-0,029; 0,612] (4,671)	0,074	
Region							0,003
Pazifik-Asien	39	-0,9498 (4,3815)	44	-1,0513 (5,0202)	0,102 [-0,598; 0,801] (4,672)	0,773	
Europa	162	-1,2897 (5,2036)	139	-1,3026 (4,3516)	0,013 [-0,393; 0,418] (4,882)	0,95	
Südamerika	6	-1,6495 (3,6789)	6	-2,8196 (5,691)	1,170 [-0,908; 3,249] (4,585)	0,235	
Nordamerika	111	-0,7879 (4,3187)	108	-1,8175 (4,7025)	1,030 [0,578; 1,481] (4,504)	<0,001	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,216
Günstig (0)	146	-1,5851 (4,2874)	136	-2,0307 (4,517)	0,446 [0,070; 0,821] (4,385)	0,02	
Intermediär (1)	132	-1,1919 (4,5542)	125	-1,3799 (4,6642)	0,188 [-0,242; 0,618] (4,602)	0,39	
Schlecht (2-3)	40	1,4779 (6,7229)	36	0,7172 (4,5876)	0,761 [-0,220; 1,742] (5,965)	0,127	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,014
1	225	-1,3072 (4,8594)	206	-1,4962 (4,6228)	0,189 [-0,137; 0,515] (4,768)	0,255	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
≥2	93	-0,5641 (4,5367)	91	-1,4828 (4,6391)	0,919 [0,417; 1,420] (4,618)	<0,001	
Anzahl der Organe mit Metastasen							<0,001
1	56	-1,2227 (4,3899)	51	-0,8521 (4,3299)	-0,371 [-0,956; 0,215] (4,362)	0,212	
2	98	-1,5012 (4,9054)	70	-1,4045 (4,6606)	-0,097 [-0,591; 0,398] (4,811)	0,7	
≥3	162	-0,712 (4,8411)	171	-1,7242 (4,6676)	1,012 [0,608; 1,416] (4,8)	<0,001	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung, VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
Overall	318	-1,1104 (4,8064)	297	-1,5418 (4,6605)	0,431 [0,149; 0,714] (4,755)	0,003	
Alter							0,028
<65 Jahre	191	-0,9168 (4,9939)	175	-1,1046 (4,4765)	0,188 [-0,170; 0,545] (4,787)	0,302	
≥65 Jahre	127	-1,3945 (4,5044)	122	-2,2306 (4,8532)	0,836 [0,375; 1,297] (4,67)	<0,001	
Geschlecht							0,428
Weiblich	74	-0,9904 (5,0052)	81	-1,6465 (4,78)	0,656 [0,094; 1,218] (4,903)	0,022	
Männlich	244	-1,1457 (4,7513)	215	-1,4976 (4,6283)	0,352 [0,020; 0,684] (4,713)	0,038	
Region							0,011
Pazifik-Asien	39	-0,6672 (4,432)	44	-0,7931 (5,0024)	0,126 [-0,598; 0,850] (4,693)	0,73	
Europa	162	-1,3298 (5,2058)	139	-1,4081 (4,3913)	0,078 [-0,341; 0,497] (4,892)	0,713	
Südamerika	6	-2,1975 (3,8365)	6	-3,377 (5,9639)	1,179 [-1,104; 3,463] (4,791)	0,273	
Nordamerika	111	-0,9132 (4,3691)	108	-1,9386 (4,7346)	1,025 [0,560; 1,491] (4,547)	<0,001	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,251
Günstig (0)	146	-1,5798 (4,3178)	136	-1,9802 (4,5212)	0,400 [0,013; 0,787] (4,405)	0,043	
Intermediär (1)	132	-1,1723 (4,5109)	125	-1,4721 (4,7397)	0,300 [-0,144; 0,744] (4,61)	0,185	
Schlecht (2-3)	40	1,1347 (6,8509)	36	0,2876 (4,6397)	0,847 [-0,166; 1,860] (6,068)	0,1	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,011
1	225	-1,3261 (4,9004)	206	-1,5389 (4,6527)	0,213 [-0,125; 0,550] (4,803)	0,216	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
≥2	93	-0,5563 (4,5177)	91	-1,5482 (4,6793)	0,992 [0,473; 1,511] (4,628)	<0,001	
Anzahl der Organe mit Metastasen							<0,001
1	56	-1,4374 (4,446)	51	-0,9968 (4,3125)	-0,441 [-1,046; 0,164] (4,388)	0,152	
2	98	-1,3666 (4,976)	70	-1,3223 (4,693)	-0,044 [-0,557; 0,469] (4,865)	0,865	
≥3	162	-0,8199 (4,8268)	171	-1,8767 (4,6952)	1,057 [0,642; 1,472] (4,803)	<0,001	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung, VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt FKSI-DRS

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Symptomatik anhand des FKSI-DRS (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten über nahezu alle Subgruppen hinweg gleichgerichtete Effekte. Die Subgruppenanalysen bestätigen somit den signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, wie er anhand des MMRM (MWD [95%-KI]: 0,431 [0,149; 0,714]; p=0,003) sowie anhand der Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 3 Punkte) gezeigt wurde (HR [95%-KI]: 0,673 [0,549; 0,826]; p=0,0001). Bei letztgenanntem Modell zeigten sich keine Hinweise auf Effektmodifikation einer Subgruppe mit der Behandlung (Tabelle 4-64). In der ergänzenden Analyse – unter Verwendung einer MID von 4 Punkten (Tabelle 4-65) – ergab sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zwischen Behandlung und der Variable Alter, die nachfolgend erläutert wird.

Alter

Für den Endpunkt FKSI-DRS (MID=4) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<65 Jahre; ≥65 Jahre; Interaktionstest: p=0,0638). Dennoch sind die Behandlungseffekte gleichgerichtet.

In der Gruppe der Patienten im Alter von <65 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI): 0,915 [0,690; 1,212]). In der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre war der Effekt statistisch signifikant (HR [95%-KI): 0,610 [0,442; 0,842]) zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus, siehe nachfolgende Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-41,Abbildung 4-42).

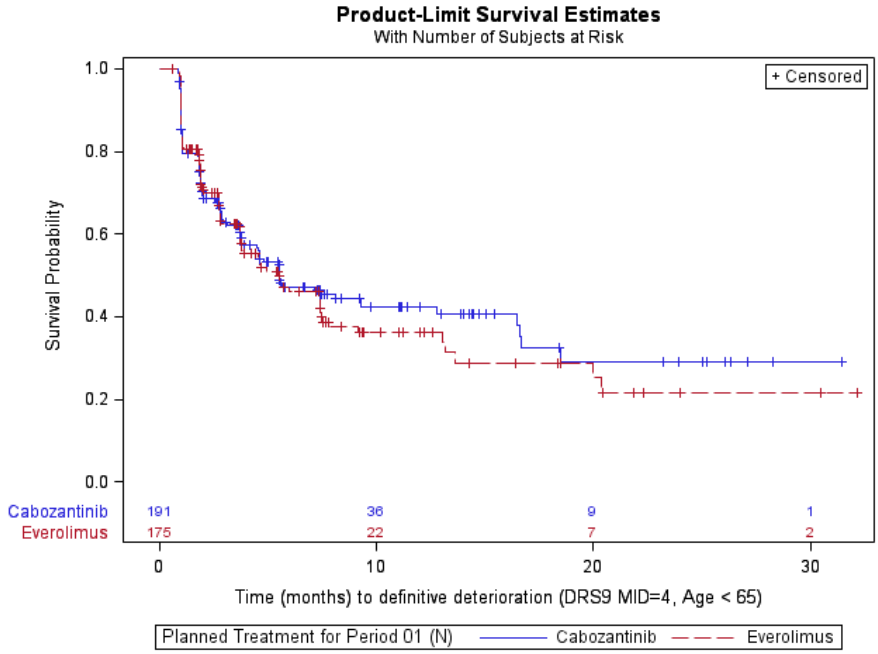


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=4 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter <65 Jahre

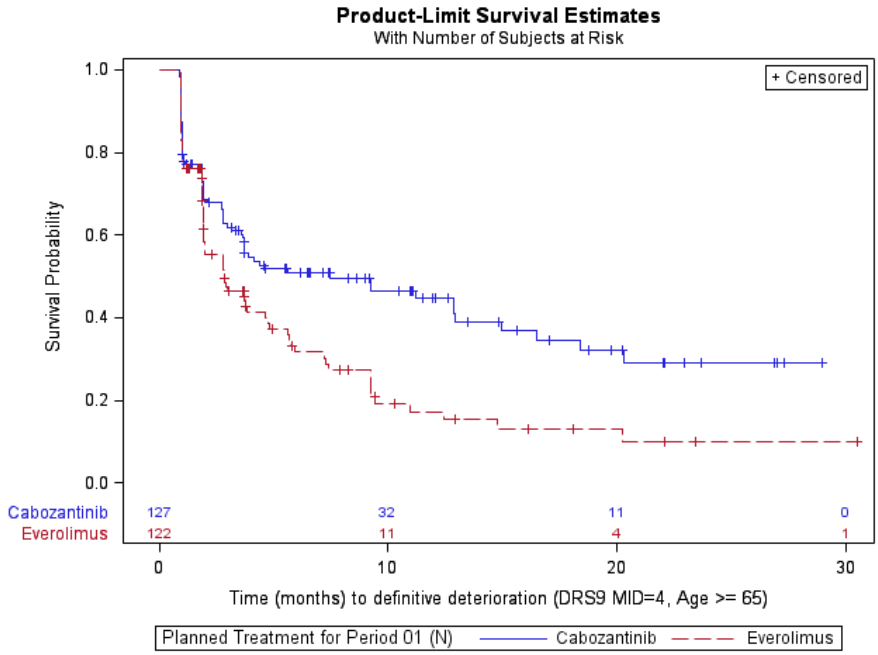


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS, MID=4 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter ≥65 Jahre

4.3.1.3.2.6 EQ-VAS – RCT

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für EQ-VAS (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
Overall	316	-2,2102 (17,014)	296	-2,1524 (16,086)	-0,058 [-1,096; 0,980] (16,632)	0,913	
Alter							0,114
<65 Jahre	187	-0,9288 (16,825)	177	-1,5503 (15,193)	0,621 [-0,646; 1,889] (16,163)	0,335	
≥65 Jahre	129	-4,0704 (17,127)	119	-3,1355 (17,432)	-0,935 [-2,712; 0,842] (17,25)	0,301	
Geschlecht							0,094
Weiblich	73	-5,8273 (17,448)	80	-4,11 (17,961)	-1,717 [-3,929; 0,494] (17,706)	0,127	
Männlich	243	-1,2377 (16,737)	215	-1,5583 (15,081)	0,321 [-0,857; 1,498] (16,112)	0,593	
Region							<0,001
Pazifik-Asien	39	-3,069 (17,221)	44	2,1331 (16,701)	-5,202 [-7,793; -2,612] (16,976)	<0,001	
Europa	157	-4,709 (17,517)	139	-4,2281 (15,483)	-0,481 [-2,017; 1,055] (16,686)	0,538	
Südamerika	6	1,9269 (13,927)	6	4,1968 (17,184)	-2,270 [-10,90; 6,359] (15,513)	0,566	
Nordamerika	114	0,8453 (16,121)	107	-1,6332 (16,344)	2,479 [0,823; 4,134] (16,254)	0,004	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,006
Günstig (0)	145	-3,4338 (16,163)	139	-1,6266 (15,5)	-1,807 [-3,256; -0,358] (15,906)	0,015	
Intermediär (1)	132	-2,1606 (15,704)	123	-3,4892 (15,948)	1,329 [-0,269; 2,926] (15,821)	0,103	
Schlecht (2-3)	39	2,9263 (22,231)	34	2,5038 (18,578)	0,423 [-3,390; 4,235] (21,043)	0,826	
Anzahl der							0,047

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							
1	224	-2,7392 (17,051)	206	-1,9854 (16,374)	-0,754 [-1,989; 0,482] (16,769)	0,231	
≥2	92	-0,9111 (16,837)	90	-2,7068 (15,33)	1,796 [-0,137; 3,728] (16,288)	0,068	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,258
1	54	-4,0314 (15,451)	52	-2,6606 (17,43)	-1,371 [-3,896; 1,154] (16,375)	0,284	
2	98	-2,6839 (18,384)	70	-1,823 (15,173)	-0,861 [-2,733; 1,011] (17,209)	0,365	
≥3	162	-1,202 (16,69)	169	-2,2167 (15,622)	1,015 [-0,464; 2,494] (16,258)	0,178	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sd: Standardabweichung; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für EQ-VAS (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
Overall	316	-2,0344 (16,792)	296	-1,786 (15,898)	-0,248 [-1,210; 0,714] (16,439)	0,612	
Alter							0,152
<65 Jahre	187	-1,026 (16,431)	177	-1,3873 (14,969)	0,361 [-0,807; 1,529] (15,858)	0,543	
≥65 Jahre	129	-3,4342 (17,175)	119	-2,3896 (17,297)	-1,045 [-2,706; 0,617] (17,22)	0,217	
Geschlecht							0,069
Weiblich	73	-5,9027 (16,87)	81	-4,0239 (17,429)	-1,879 [-3,872; 0,115] (17,147)	0,065	
Männlich	243	-0,9275 (16,604)	214	-0,9958 (15,042)	0,068 [-1,035; 1,171] (16,042)	0,903	
Region							<0,001
Pazifik-Asien	39	-3,2331 (17,228)	44	2,0638 (16,709)	-5,297 [-7,693; -2,901] (17)	<0,001	
Europa	157	-3,9127 (17,305)	139	-3,1048 (15,249)	-0,808 [-2,222; 0,606] (16,495)	0,262	
Südamerika	6	1,5371 (13,243)	6	6,775 (16,031)	-5,238 [-12,52; 2,049] (15,064)	0,138	
Nordamerika	114	0,6369 (15,833)	107	-1,9512 (16,093)	2,588 [1,014; 4,162] (15,972)	0,001	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,034
Günstig (0)	145	-2,8555 (16,138)	139	-1,2569 (15,252)	-1,599 [-2,932; -0,265] (15,801)	0,019	
Intermediär (1)	132	-1,9947 (15,69)	123	-2,9379 (15,791)	0,943 [-0,552; 2,439] (15,743)	0,215	
Schlecht (2-3)	39	0,2099 (21,747)	34	0,9961 (18,621)	-0,786 [-4,411; 2,839] (20,674)	0,667	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,019

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
1	224	-2,661 (16,991)	206	-1,6529 (16,169)	-1,008 [-2,155; 0,139] (16,667)	0,085	
≥2	92	-0,4181 (16,184)	90	-2,2249 (15,18)	1,807 [0,029; 3,585] (15,85)	0,046	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,076
1	54	-2,8315 (15,401)	52	-1,4756 (17,082)	-1,356 [-3,672; 0,961] (16,144)	0,248	
2	98	-2,9919 (18,213)	70	-1,4149 (15,135)	-1,577 [-3,319; 0,165] (17,105)	0,076	
≥3	162	-1,1508 (16,418)	169	-2,3317 (15,513)	1,181 [-0,205; 2,567] (16,074)	0,095	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; LS mean: Least squares Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für EQ-VAS (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
Overall	316	-2,4221 (16,774)	296	-2,4989 (16,018)	0,077 [-0,916; 1,070] (16,471)	0,879	
Alter							0,284
<65 Jahre	187	-1,4139 (16,574)	177	-1,9568 (15,091)	0,543 [-0,674; 1,760] (15,988)	0,381	
≥65 Jahre	129	-3,8314 (16,925)	119	-3,3323 (17,388)	-0,499 [-2,191; 1,193] (17,103)	0,562	
Geschlecht							0,05
Weiblich	73	-6,219 (17,241)	81	-4,4426 (17,594)	-1,776 [-3,877; 0,324] (17,419)	0,097	
Männlich	243	-1,413 (16,489)	214	-1,8969 (15,157)	0,484 [-0,646; 1,614] (16,004)	0,4	
Region							<0,001
Pazifik-Asien	39	-3,4966 (17,036)	44	1,6936 (16,959)	-5,190 [-7,686; -2,694] (16,989)	<0,001	
Europa	157	-4,3605 (17,266)	139	-3,8476 (15,279)	-0,513 [-1,970; 0,945] (16,465)	0,489	
Südamerika	6	1,0726 (13,453)	6	5,1625 (16,874)	-4,090 [-11,81; 3,629] (15,465)	0,261	
Nordamerika	114	0,1843 (15,916)	107	-2,8276 (16,242)	3,012 [1,406; 4,618] (16,099)	<0,001	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,004
Günstig (0)	145	-3,6194 (15,984)	139	-1,9702 (15,381)	-1,649 [-3,020; -0,279] (15,753)	0,019	
Intermediär (1)	132	-2,4795 (15,627)	123	-4,21 (15,896)	1,730 [0,185; 3,276] (15,769)	0,028	
Schlecht (2-3)	39	2,3925 (21,776)	34	2,5961 (18,532)	-0,204 [-3,926; 3,519] (20,694)	0,913	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,02

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
1	224	-2,7987 (16,829)	206	-2,068 (16,251)	-0,731 [-1,908; 0,447] (16,594)	0,223	
≥2	92	-1,4639 (16,56)	90	-3,6687 (15,38)	2,205 [0,343; 4,067] (16,163)	0,021	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,07
1	54	-3,8283 (15,373)	52	-2,5484 (17,127)	-1,280 [-3,669; 1,109] (16,155)	0,29	
2	98	-3,0331 (18,027)	70	-1,8435 (15,233)	-1,190 [-2,977; 0,598] (17,001)	0,191	
≥3	162	-1,6435 (16,505)	169	-3,1698 (15,608)	1,526 [0,104; 2,949] (16,161)	0,036	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; LS mean: Least squares Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten zum Teil gegenläufige Effekte in den Subgruppen. Für die Gesamtpopulation hatte sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt. Im Folgenden werden diejenigen Subgruppenergebnisse näher beschrieben, bei denen sich Belege für eine Effektmodifikation gezeigt hatten und bei denen für mindestens eine der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz vorlag.

Region

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Subgruppenfaktor Region (Interaktionstest: p<0,001). In der Subgruppe der Patienten aus der Region Pazifik-Asien zeigte sich ein signifikanter Nachteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI): -5,190 [-7,686; -2,694]). In der Subgruppe der Patienten aus der Region Nordamerika zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI): 3,012 [1,406; 4,618]). In den beiden übrigen Regionen war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (Europa: MWD [95%-KI): -0,513 [-1,970; 0,945] bzw. Südamerika: MWD [95%-KI): -4,090 [-11,81; 3,629]).

Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren

Weiterhin ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0=günstig; 1=intermediär; 2-3=schlecht; Interaktionstest: p=0,004). In der Subgruppe der Patienten mit keinem MSKCC-Risikofaktor zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI): -1,649 [-3,020; -0,279]). In der Subgruppe der Patienten mit einem Risikofaktor zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI): 1,730 [0,185; 3,276]). In der Subgruppe der Patienten mit 2-3 Risikofaktoren war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI): -0,204 [-3,926; 3,519]).

Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien

Weiterhin ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥2; Interaktionstest: p<0,02). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit mindestens zwei vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (MWD [95%-KI): 2,205 [0,343; 4,067]). In der Subgruppe der Patienten mit einer vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (-0,731 [-1,908; 0,447]).

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	72 (36,5)	NE [9,2; NE]	193	80 (41,5)	9,0 [6,4; NE]	0,0371	0,71 [0,52; 0,98]	0,7628
≥65 Jahre	134	59 (44,0)	11,4 [7,4; NE]	129	59 (45,7)	7,8 [4,7; 12,9]	0,1612	0,77 [0,53; 1,11]	
Geschlecht									
Weiblich	77	30 (39,0)	11,4 [10,4; NE]	84	41 (48,8)	7,7 [4,7; NE]	0,1551	0,71 [0,44; 1,14]	0,6926
Männlich	254	101 (39,8)	12,9 [8,7; NE]	237	97 (40,9)	10,4 [6,4; NE]	0,0556	0,76 [0,57; 1,01]	
keine Angabe				1	1 (100,0)				
Region									
Nordamerika	119	38 (31,9)	NE [10,4; NE]	118	43 (36,4)	11,1 [6,4; NE]	0,0858	0,68 [0,44; 1,06]	0,4491
Europa	167	75 (44,9)	11,1 [7,4; NE]	151	68 (45,0)	7,7 [5,4; NE]	0,4249	0,87 [0,63; 1,22]	
Pazifik-Asien	39	17 (43,6)	10,9 [7,0; NE]	47	25 (53,2)	6,5 [3,8; 12,9]	0,1002	0,60 [0,32; 1,11]	
Südamerika	6	1 (16,7)	NE [4,9; NE]	6	3 (50,0)	3,7 [1,2; NE]	0,1249	0,19 [0,02; 1,95]	
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]	0,0281	0,64 [0,42; 0,96]	0,6359
Intermediär (1)	140	61 (43,6)	10,1 [6,6; NE]	132	64 (48,5)	6,4 [4,4; 12,9]	0,1811	0,79 [0,55; 1,12]	
Schlecht (2-3)	41	25 (61,0)	5,5 [3,0; 11,4]	42	25 (59,5)	5,4 [2,3; 8,2]	0,7482	0,91 [0,52; 1,59]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
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]	0,0225	0,72 [0,54; 0,96]	0,6815
≥2	95	35 (36,8)	NE [8,3; NE]	96	38 (39,6)	11,1 [6,4; NE]	0,3050	0,79 [0,50; 1,25]	
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]	0,0670	0,75 [0,54; 1,02]	0,9628
1	104	54 (51,9)	8,0 [5,5; 11,4]	111	60 (54,1)	5,0 [3,0; 8,2]	0,1253	0,75 [0,52; 1,08]	

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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-73: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	79 (40,1)	17,9 [10,8; NE]	193	87 (45,1)	8,5 [6,4; 20,1]	0,0218	0,70 [0,52; 0,95]	0,3394
≥65 Jahre	134	74 (55,2)	10,4 [7,4; 15,4]	129	62 (48,1)	7,8 [4,7; 12,9]	0,3243	0,84 [0,60; 1,19]	
Geschlecht									
Weiblich	77	33 (42,9)	12,1 [10,4; NE]	85	45 (52,9)	7,8 [4,7; 14,0]	0,0874	0,68 [0,43; 1,06]	0,3764
Männlich	254	120 (47,2)	12,2 [9,2; 17,1]	236	103 (43,6)	10,4 [6,4; 14,1]	0,1233	0,81 [0,62; 1,06]	
Keine Angabe				1	1 (100,0)				
Region									
Nordamerika	119	45 (37,8)	17,9 [10,4; NE]	118	46 (39,0)	11,1 [6,4; NE]	0,1047	0,71 [0,47; 1,08]	0,5046
Europa	167	85 (50,9)	10,8 [8,0; 15,5]	151	72 (47,7)	8,2 [5,4; 15,9]	0,5327	0,90 [0,66; 1,24]	
Pazifik-Asien	39	21 (53,8)	10,9 [7,0; NE]	47	28 (59,6)	6,5 [3,8; 12,9]	0,0665	0,59 [0,33; 1,04]	
Südamerika	6	2 (33,3)	NE [4,9; NE]	6	3 (50,0)	3,7 [1,2; NE]	0,2468	0,35 [0,06; 2,20]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	53 (35,3)	NE [12,7; NE]	148	55 (37,2)	15,9 [7,8; 22,1]	0,0226	0,64 [0,44; 0,94]	0,4998
Intermediär (1)	140	74 (52,9)	10,1 [7,0; 15,5]	132	68 (51,5)	6,4 [4,4; 12,9]	0,3593	0,86 [0,61; 1,19]	
Schlecht (2-3)	41	26 (63,4)	5,5 [3,0; 8,7]	42	26 (61,9)	5,4 [2,3; 8,2]	0,7076	0,90 [0,52; 1,55]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	113 (47,9)	12,1 [10,1; 16,0]	226	107 (47,3)	8,0 [5,5; 14,0]	0,0390	0,76 [0,58; 0,99]	0,7462
≥2	95	40 (42,1)	19,0 [8,3; NE]	96	42 (43,8)	11,0 [6,4; 20,1]	0,2973	0,79 [0,51; 1,23]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	92 (40,5)	17,9 [11,1; NE]	211	86 (40,8)	12,9 [7,7; 22,1]	0,0933	0,78 [0,58; 1,04]	0,9169
1	104	61 (58,7)	8,0 [5,5; 11,4]	111	63 (56,8)	5,0 [3,0; 8,2]	0,1421	0,77 [0,54; 1,09]	

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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	82 (42)	15,5 [11,0; NE]	193	83 (43)	12,5 [7,5; 22,1]	0,049	0,74 [0,54; 1,00]	0,7424
≥65 Jahre	134	72 (54)	11,0 [8,3; 16,0]	129	61 (47)	11,1 [4,7; 13,1]	0,220	0,80 [0,57; 1,14]	
Geschlecht									
Weiblich	77	34 (44)	16,3 [10,4; NE]	85	41 (48)	8,5 [4,7; 22,1]	0,177	0,73 [0,46; 1,16]	0,7360
Männlich	254	120 (47)	12,9 [9,9; 17,1]	236	102 (43)	12,5 [7,1; 19,4]	0,098	0,80 [0,61; 1,04]	
Keine Angabe				1	1 (100)				
Region									
Nordamerika	119	47 (39)	18,2 [10,4; NE]	118	44 (37)	14,0 [9,0; 28,8]	0,186	0,75 [0,50; 1,15]	0,4857
Europa	167	83 (50)	11,4 [8,3; 16,3]	151	70 (46)	8,5 [6,2; 22,3]	0,433	0,88 [0,64; 1,21]	
Pazifik-Asien	39	22 (56)	12,7 [7,0; 24,7]	47	26 (55)	7,5 [3,8; 13,1]	0,101	0,62 [0,35; 1,10]	
Südamerika	6	2 (33)	NE [4,9; NE]	6	4 (67)	3,7 [1,2; 26,2]	0,140	0,29 [0,05; 1,65]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	56 (37)	23,9 [12,9; NE]	148	53 (36)	20,1 [8,5; 28,8]	0,037	0,67 [0,46; 0,98]	0,5121
Intermediär (1)	140	72 (51)	10,4 [8,3; 16,0]	132	66 (50)	9,0 [4,6; 14,0]	0,304	0,84 [0,60; 1,17]	
Schlecht (2-3)	41	26 (63)	5,5 [3,0; 11,4]	42	25 (60)	5,4 [2,3; 8,2]	0,876	0,96 [0,55; 1,66]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	111 (47)	12,9 [10,9; 17,1]	226	104 (46)	11,3 [6,4; 14,1]	0,031	0,74 [0,57; 0,97]	0,5945
≥2	95	43 (45)	16,3 [8,3; NE]	96	40 (42)	11,1 [7,4; 28,8]	0,464	0,85 [0,55; 1,31]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	91 (40)	20,0 [12,4; NE]	211	84 (40)	14,0 [8,3; 22,3]	0,057	0,75 [0,55; 1,01]	0,7060
1	104	63 (61)	8,7 [5,6; 12,0]	111	60 (54)	5,0 [3,2; 11,0]	0,264	0,82 [0,57; 1,17]	

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; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	139 (70,6)	2,8 [2,2; 3,9]	193	121 (62,7)	3,7 [2.8; 4,9]	0,2380	1,16 [0,91; 1,48]	0,3224
≥65 Jahre	134	109 (81,3)	1,5 [1,2; 1,9]	129	90 (69,8)	2,8 [1.8; 3,7]	0,0371	1,35 [1,02; 1,78]	
Geschlecht									
Weiblich	77	61 (79,2)	1,1 [0,8; 2,2]	84	63 (75,0)	2,8 [1,7; 4,6]	0,1053	1,34 [0,94; 1,90]	0,5355
Männlich	254	187 (73,6)	2,4 [1,9; 3,0]	237	147 (62,0)	3,7 [2,8; 4,8]	0,0637	1,23 [0,99; 1,52]	
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]	0,6957	0,90 [0,53; 1,52]	0,1194
Europa	167	135 (80,8)	1,7 [1,2; 2,3]	151	96 (63,6)	3,7 [2,8; 5,5]	0,0007	1,57 [1,21; 2,04]	
Südamerika	6	6 (100,0)	3,4 [0,5; 4,9]	6	5 (83,3)	1,8 [0,5; 9,2]	0,9402	0,95 [0,26; 3,49]	
Nordamerika	119	81 (68,1)	2,3 [1,6; 3,7]	118	79 (66,9)	2,3 [1,6; 3,7]	0,9191	0,98 [0,72; 1,34]	
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]	0,0064	1,50 [1,12; 2,01]	0,1224
Intermediär (1)	140	106 (75,7)	2,2 [1,4; 2,8]	132	99 (75,0)	2,3 [1,7; 3,0]	0,9905	1,00 [0,76; 1,32]	
Schlecht (2-3)	41	36 (87,8)	1,1 [0,6; 2,0]	42	35 (83,3)	1,9 [1,3; 3,7]	0,1768	1,38 [0,86; 2,20]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
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]	0,2063	1,15 [0,92; 1,43]	0,2931
≥2	95	74 (77,9)	2,2 [1,5; 2,8]	96	60 (62,5)	4,0 [2,8; 6,1]	0,0335	1,44 [1,03; 2,03]	
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]	0,0364	1,28 [1,01; 1,60]	0,7541
1	104	83 (79,8)	1,9 [1,3; 2,7]	111	79 (71,2)	2,8 [1,4; 3,7]	0,3735	1,15 [0,84; 1,56]	

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)

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; 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 Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	147 (74,6)	2,8 [2,2; 3,9]	193	127 (65,8)	3,7 [2,8; 4,9]	0,2433	1,15 [0,91; 1,46]	0,3107
≥65 Jahre	134	114 (85,1)	1,5 [1,2; 1,9]	129	91 (70,5)	2,8 [1,8; 3,7]	0,0302	1,36 [1,03; 1,79]	
Geschlecht									
Weiblich	77	65 (84,4)	1,1 [0,8; 2,2]	85	64 (75,3)	2,8 [1,7; 4,6]	0,0454	1,42 [1,01; 2,01]	0,2532
Männlich	254	196 (77,2)	2,4 [1,9; 3,0]	236	153 (64,8)	3,7 [2,8; 4,8]	0,0898	1,20 [0,97; 1,48]	
Keine Angabe				1	1 (100,0)				
Region									
Pazifik-Asien	119	84 (70,6)	2,3 [1,6; 3,7]	118	79 (66,9)	2,3 [1,6; 3,7]	0,9812	1,00 [0,74; 1,36]	0,0796
Europa	167	143 (85,6)	1,7 [1,2; 2,3]	151	100 (66,2)	3,7 [2,8; 5,5]	0,0003	1,60 [1,24; 2,07]	
Südamerika	39	28 (71,8)	5,0 [1,9; 7,1]	47	34 (72,3)	4,6 [3,6; 7,5]	0,4152	0,81 [0,49; 1,34]	
Nordamerika	6	6 (100,0)	3,4 [0,5; 4,9]	6	5 (83,3)	1,8 [0,5; 9,2]	0,9402	0,95 [0,26; 3,49]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	112 (74,7)	2,8 [1,6; 4,1]	148	82 (55,4)	5,6 [4,5; 9,6]	0,0084	1,46 [1,10; 1,95]	0,1316
Intermediär (1)	140	112 (80,0)	2,2 [1,4; 2,8]	132	100 (75,8)	2,3 [1,7; 3,0]	0,9206	1,01 [0,77; 1,33]	
Schlecht (2-3)	41	37 (90,2)	1,1 [0,6; 2,0]	42	36 (85,7)	1,9 [1,3; 3,7]	0,1957	1,35 [0,85; 2,15]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	183 (77,5)	1,9 [1,5; 2,8]	226	156 (69,0)	2,8 [1,9; 4,2]	0,2032	1,15 [0,93; 1,42]	0,3447
≥2	95	78 (82,1)	2,2 [1,5; 2,8]	96	62 (64,6)	4,0 [2,8; 6,1]	0,0267	1,45 [1,04; 2,03]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	173 (76,2)	2,2 [1,6; 3,0]	211	138 (65,4)	4,0 [2,8; 5,5]	0,0439	1,26 [1,01; 1,57]	0,9651
1	104	88 (84,6)	1,9 [1,3; 2,7]	111	80 (72,1)	2,8 [1,4; 3,7]	0,2537	1,19 [0,88; 1,62]	

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)

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; 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 Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	150 (76)	2,8 [2,2; 3,9]	193	127 (66)	3,8 [2,8; 4,9]	0,236	1,15 [0,91; 1,46]	0,4592
≥65 Jahre	134	114 (85)	1,5 [1,2; 1,9]	129	92 (71)	2,8 [1,8; 3,7]	0,049	1,32 [1,00; 1,74]	
Geschlecht									
Weiblich	77	66 (86)	1,3 [0,8; 2,2]	85	63 (74)	2,8 [1,7; 4,7]	0,046	1,42 [1,00; 2,01]	0,3732
Männlich	254	198 (78)	2,6 [1,9; 3,1]	236	155 (66)	3,7 [2,8; 4,8]	0,123	1,18 [0,96; 1,46]	
Keine Angabe				1	1 (100,0)				
Region									
Pazifik-Asien	39	29 (74)	5,0 [2,0; 7,1]	47	34 (72)	4,6 [3,6; 7,5]	0,395	0,81 [0,49; 1,33]	0,0185
Europa	167	143 (86)	1,7 [1,2; 2,3]	151	98 (65)	3,7 [2,8; 5,5]	<0,001	1,63 [1,26; 2,11]	
Südamerika	6	6 (100)	3,4 [0,5; 4,9]	6	5 (83)	1,8 [0,5; 9,2]	0,940	0,95 [0,26; 3,49]	
Nordamerika	119	86 (72)	2,5 [1,6; 3,7]	118	82 (69)	2,3 [1,6; 3,7]	0,797	0,96 [0,71; 1,30]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	117 (78)	3,0 [1,6; 4,2]	148	83 (56)	5,6 [4,5; 9,6]	0,008	1,46 [1,10; 1,94]	0,1000
Intermediär (1)	140	110 (79)	2,3 [1,4; 2,8]	132	101 (77)	2,5 [1,7; 3,2]	0,832	0,97 [0,74; 1,27]	
Schlecht (2-3)	41	37 (90)	1,1 [0,6; 2,0]	42	35 (83)	1,9 [1,3; 3,7]	0,161	1,39 [0,87; 2,21]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	185 (78)	2,1 [1,5; 3,1]	226	157 (69)	2,9 [1,9; 4,2]	0,236	1,14 [0,92; 1,41]	0,2469
≥2	95	79 (83)	2,3 [1,5; 3,0]	96	62 (65)	4,0 [2,8; 6,1]	0,031	1,44 [1,03; 2,01]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	175 (77)	2,3 [1,6; 3,4]	211	139 (66)	4,2 [3,0; 5,5]	0,061	1,24 [0,99; 1,55]	0,8300
1	104	89 (86)	1,9 [1,3; 2,7]	111	80 (72)	2,8 [1,4; 3,7]	0,254	1,19 [0,88; 1,61]	

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)

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; 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 Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte (Datenschnitt 22. Mai 2015) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	31 (15,7)	NE [NE; NE]	193	43 (22,3)	NE [NE; NE]	0,0157	0,57 [0,36; 0,90]	0,7650
≥65 Jahre	134	32 (23,9)	NE [NE; NE]	129	38 (29,5)	NE [12,6; NE]	0,0523	0,63 [0,39; 1,01]	
Geschlecht									
Weiblich	77	20 (26,0)	NE [10,4; NE]	84	21 (25,0)	NE [NE; NE]	0,8427	0,94 [0,51; 1,74]	0,1511
Männlich	254	43 (16,9)	NE [NE; NE]	237	60 (25,3)	NE [NE; NE]	0,0005	0,50 [0,34; 0,75]	
Keine Angabe				1	0				
Region									
Nordamerika	119	23 (19,3)	NE [NE; NE]	118	30 (25,4)	NE [NE; NE]	0,0540	0,59 [0,34; 1,02]	0,1400
Europa	167	37 (22,2)	NE [NE; NE]	151	35 (23,2)	NE [NE; NE]	0,3808	0,81 [0,51; 1,29]	
Pazifik-Asien	39	3 (7,7)	NE [NE; NE]	47	14 (29,8)	NE [6,5; NE]	0,0009	0,16 [0,04; 0,55]	
Südamerika	6	0	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [2,6; NE]	0,1161	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	15 (10,0)	NE [NE; NE]	148	30 (20,3)	NE [NE; NE]	0,0017	0,38 [0,20; 0,71]	0,1987
Intermediär (1)	140	35 (25,0)	NE [NE; NE]	132	39 (29,5)	NE [12,6; NE]	0,0819	0,67 [0,42; 1,06]	
Schlecht (2-3)	41	13 (31,7)	NE [7,8; NE]	42	12 (28,6)	NE [NE; NE]	0,8799	0,94 [0,43; 2,07]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	47 (19,9)	NE [NE, NE]	226	59 (26,1)	NE [NE; NE]	0,0093	0,60 [0,41; 0,89]	0,9271
≥2	95	16 (16,8)	NE [NE, NE]	96	22 (22,9)	NE [NE; NE]	0,0938	0,58 [0,30; 1,11]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	34 (15,0)	NE [NE; NE]	211	49 (23,2)	NE [NE; NE]	0,0022	0,51 [0,33; 0,79]	0,2767
1	104	29 (27,9)	NE [12,4; NE]	111	32 (28,8)	NE [9,7; NE]	0,3043	0,77 [0,46; 1,27]	

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 Ereignis; NE: Nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	36 (18,3)	NE [NE; NE]	193	48 (24,9)	NE [14,8; NE]	0,0077	0,56 [0,36; 0,86]	0,4361
≥65 Jahre	134	42 (31,3)	NE [17,0; NE]	129	41 (31,8)	NE [12,6; NE]	0,1350	0,72 [0,46; 1,11]	
Geschlecht									
Weiblich	77	22 (28,6)	NE [17,0; NE]	85	23 (27,1)	NE [13,6; NE]	0,7683	0,92 [0,51; 1,65]	0,2999
Männlich	254	56 (22,0)	NE [NE; NE]	236	66 (28,0)	NE [15,1; NE]	0,0011	0,55 [0,39; 0,79]	
Keine Angabe				1	0				
Region									
Nordamerika	119	29 (24,4)	NE [NE; NE]	118	34 (28,8)	14,8 [13,1; NE]	0,0470	0,60 [0,37; 1,00]	0,2573
Europa	167	44 (26,3)	NE [17,5; NE]	151	40 (26,5)	NE [15,1; NE]	0,3132	0,80 [0,52; 1,23]	
Pazifik-Asien	39	5 (12,8)	NE [NE; NE]	47	14 (29,8)	NE [6,5; NE]	0,0037	0,24 [0,09; 0,68]	
Südamerika	6	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [2,6; NE]	0,2733	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	21 (14,0)	NE [NE; NE]	148	33 (22,3)	NE [NE; NE]	0,0023	0,43 [0,25; 0,75]	0,2540
Intermediär (1)	140	43 (30,7)	NE [16,2; NE]	132	42 (31,8)	NE [12,6; NE]	0,1524	0,73 [0,48; 1,12]	
Schlecht (2-3)	41	14 (34,1)	NE [7,8; NE]	42	14 (33,3)	NE [7,4; NE]	0,6593	0,85 [0,40; 1,78]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	59 (25,0)	NE [NE; NE]	226	61 (27,0)	NE [NE; NE]	0,0509	0,70 [0,49; 1,00]	0,2898
≥2	95	19 (20,0)	NE [NE; NE]	96	28 (29,2)	13,6 [12,5; NE]	0,0132	0,48 [0,27; 0,87]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	45 (19,8)	NE [NE; NE]	211	56 (26,5)	NE [14,8; NE]	0,0022	0,54 [0,37; 0,81]	0,2908
1	104	33 (31,7)	NE [14,5; NE]	111	33 (29,7)	NE [13,6; NE]	0,4274	0,82 [0,50; 1,34]	

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 Ereignis; NE: Nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – Safety-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Alter									
<65 Jahre	197	44 (22)	NE [NE; NE]	193	52 (27)	26,2 [13,1; NE]	0,014	0,60 [0,40; 0,91]	0,4842
≥65 Jahre	134	47 (35)	27,5 [16,3; NE]	129	43 (33)	19,4 [12,6; NE]	0,153	0,74 [0,48; 1,12]	
Geschlecht									
Weiblich	77	26 (34)	27,5 [16,3; NE]	85	25 (29)	NE [13,1; NE]	0,903	0,97 [0,56; 1,68]	0,1206
Männlich	254	65 (26)	NE [29,4; NE]	236	70 (30)	26,2 [13,1; NE]	0,002	0,58 [0,41; 0,82]	
Keine Angabe									
Region									
Nordamerika	119	32 (27)	NE [21,3; NE]	118	37 (31)	13,6 [13,1; NE]	0,021	0,57 [0,35; 0,92]	0,2265
Europa	167	50 (30)	29,4 [20,9; NE]	151	41 (27)	NE [15,0; NE]	0,51	0,87 [0,57; 1,32]	
Pazifik-Asien	39	9 (23)	NE [15,1; NE]	47	14 (30)	NE [6,5; NE]	0,047	0,43 [0,19; 1,01]	
Südamerika	6	0 (0)	NE [NE; NE]	6	3 (50)	26,2 [2,6; 26,2]	0,063	0,00 [0,00; NE]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	150	25 (17)	NE [29,4; NE]	148	35 (24)	NE [13,6; NE]	0,003	0,46 [0,27; 0,78]	0,2101
Intermediär (1)	140	50 (36)	27,5 [15,1; NE]	132	45 (34)	19,4 [12,6; NE]	0,202	0,77 [0,51; 1,15]	
Schlecht (2-3)	41	16 (39)	13,7 [7,8; NE]	42	15 (36)	15,1 [7,4; NE]	0,797	0,91 [0,45; 1,85]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**p-Wert[a]**	**HR [95%-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)									
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	236	67 (28)	29,4 [27,5; NE]	226	65 (29)	NE [15,1; NE]	0,066	0,72 [0,51; 1,02]	0,3825
≥2	95	24 (25)	NE [20,9; NE]	96	30 (31)	13,6 [12,5; NE]	0,023	0,54 [0,31; 0,93]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status									
0	227	52 (23)	NE [29,4; NE]	211	60 (28)	26,2 [13,1; NE]	0,002	0,56 [0,38; 0,82]	0,1404
1	104	39 (38)	16,3 [13,7; NE]	111	35 (32)	19,4 [13,6; NE]	0,598	0,88 [0,56; 1,40]	

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 Ereignis; NE: Nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE

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

SUE

Die Ergebnisse zu den SUE waren über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent gleichgerichtet und bestätigen somit das signifikant geringere Risiko von SUE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Hinweise auf Effektunterschiede zwischen Subgruppen gab es nicht. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen ist in Abbildung 4-43 dargestellt.

Stratum Subgruppe	Cabozantinib N	Cabozantinib n (%)	Everolimus N	Everolimus n (%)	HR [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
Alter						
<65 Jahre	197	82 (42)	193	83 (43)	0,74 [0,54; 1,00]	0,7424
>=65 Jahre	134	72 (54)	129	61 (47)	0,80 [0,57; 1,14]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)						
günstig (0)	150	56 (37)	148	53 (36)	0,67 [0,46; 0,98]	0,5121
intermediär (1)	140	72 (51)	132	66 (50)	0,84 [0,60; 1,17]	
schlecht (2-3)	41	26 (63)	42	25 (60)	0,96 [0,55; 1,66]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien						
1	236	111 (47)	226	104 (46)	0,74 [0,57; 0,97]	0,5945
2+	95	43 (45)	96	40 (42)	0,85 [0,55; 1,31]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status						
0	227	91 (40)	211	84 (40)	0,75 [0,55; 1,01]	0,7060
1	104	63 (61)	111	60 (54)	0,82 [0,57; 1,17]	
Geschlecht						
Männlich	254	120 (47)	236	102 (43)	0,80 [0,61; 1,04]	0,7360
Weiblich	77	34 (44)	85	41 (48)	0,73 [0,46; 1,16]	
Region						
Europa	167	83 (50)	151	70 (46)	0,88 [0,64; 1,21]	0,4857
Nordamerika	119	47 (39)	118	44 (37)	0,75 [0,50; 1,15]	
Pazifik-Asien	39	22 (56)	47	26 (55)	0,62 [0,35; 1,10]	
Südamerika	6	2 (33)	6	4 (67)	0,29 [0,05; 1,65]	

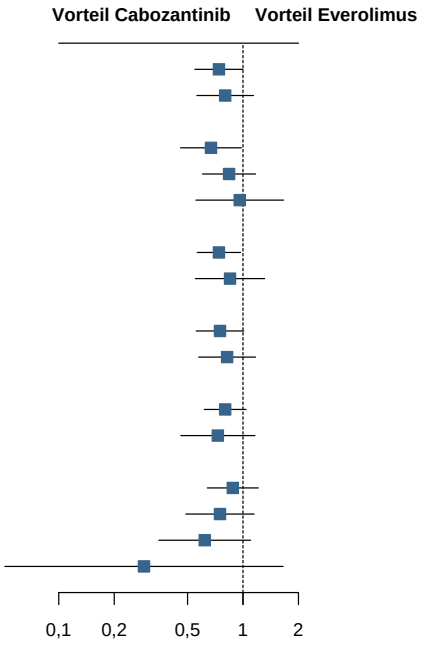


Abbildung 4-43: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

UE von CTCAE-Grad ≥3

Das höhere Risiko für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus zeigte sich über die untersuchten Subgruppen hinweg weitgehend konsistent. Es ergab sich für das Subgruppenmerkmal Region (p=0,0185) und für Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (p=0,1000) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Diese

Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen ist in Abbildung 4-44 dargestellt.

Region

In Bezug auf Region zeigte sich ausschließlich für Patienten in Europa ein signifikant höheres Risiko für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 1,63 [1,26; 2,11]). Für Patienten in Pazifik-Asien (HR [95%-KI]: 0,81 [0,49; 1,33]), Südamerika (HR [95%-KI]: 0,95 [0,26; 3,49]) und Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,30]) war das Risiko für mindestens ein UE 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 UE von CTCAE-Grad ≥3 unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 1,46 [1,10; 1,94]). In der Subgruppe mit schlechtem MSKCC-Risikoprofil (2-3 Risikofaktoren) zeigte sich ein tendenziell höheres Risiko für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 1,39 [0,87; 2,21]); in der Subgruppe mit intermediärem MSKCC-Risikoprofil (1 Risikofaktor) gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,74; 1,27]).

Stratum Subgruppe	Cabozantinib N	Cabozantinib n (%)	Everolimus N	Everolimus n (%)	HR [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
Alter						
<65 Jahre	197	150 (76)	193	127 (66)	1,15 [0,91; 1,46]	0,4592
>=65 Jahre	134	114 (85)	129	92 (71)	1,32 [1,00; 1,74]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)						
günstig (0)	150	117 (78)	148	83 (56)	1,46 [1,10; 1,94]	0,1000
intermediär (1)	140	110 (79)	132	101 (77)	0,97 [0,74; 1,27]	
schlecht (2-3)	41	37 (90)	42	35 (83)	1,39 [0,87; 2,21]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien						
1	236	185 (78)	226	157 (69)	1,14 [0,92; 1,41]	0,2469
2+	95	79 (83)	96	62 (65)	1,44 [1,03; 2,01]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status						
0	227	175 (77)	211	139 (66)	1,24 [0,99; 1,55]	0,8300
1	104	89 (86)	111	80 (72)	1,19 [0,88; 1,61]	
Geschlecht						
Männlich	254	198 (78)	236	155 (66)	1,18 [0,96; 1,46]	0,3732
Weiblich	77	66 (86)	85	63 (74)	1,42 [1,00; 2,01]	
Region						
Europa	167	143 (86)	151	98 (65)	1,63 [1,26; 2,11]	0,0185
Nordamerika	119	86 (72)	118	82 (69)	0,96 [0,71; 1,30]	
Pazifik-Asien	39	29 (74)	47	34 (72)	0,81 [0,49; 1,33]	
Südamerika	6	6 (100)	6	5 (83)	0,95 [0,26; 3,49]	

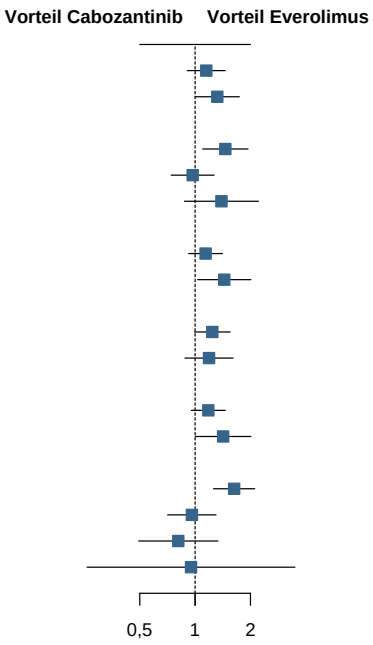


Abbildung 4-44: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

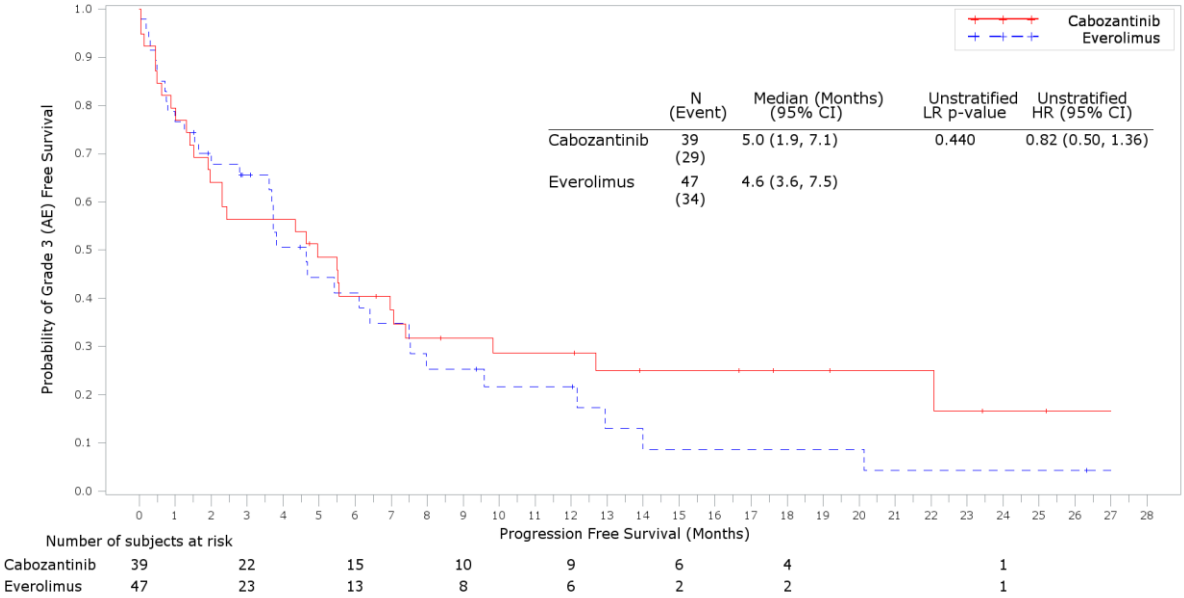


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Asien-Pazifik

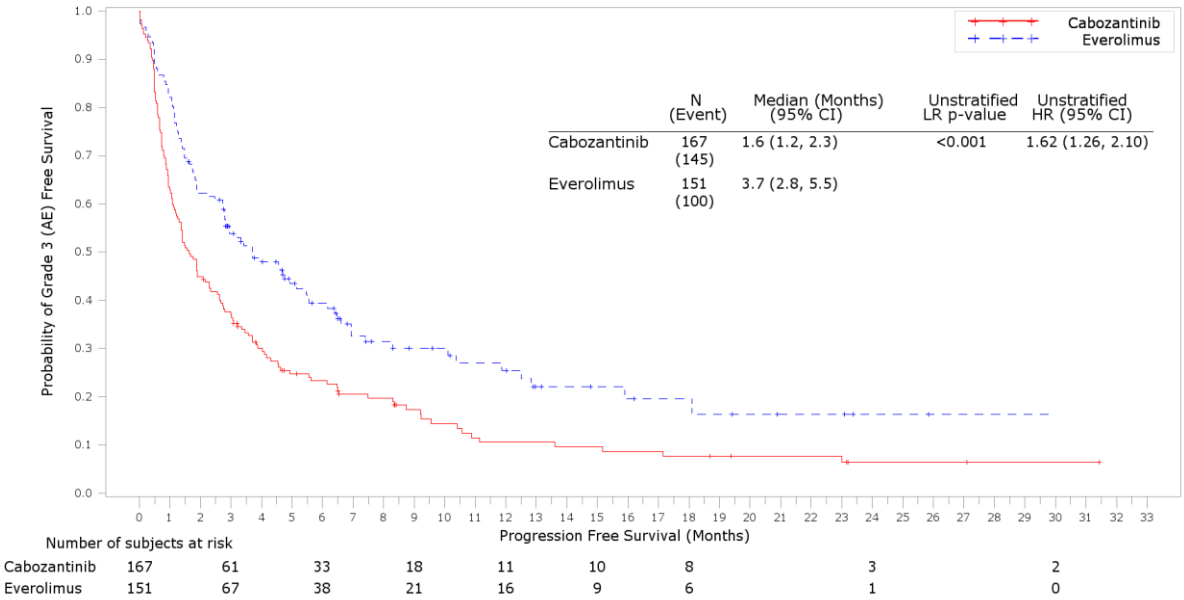


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Europa

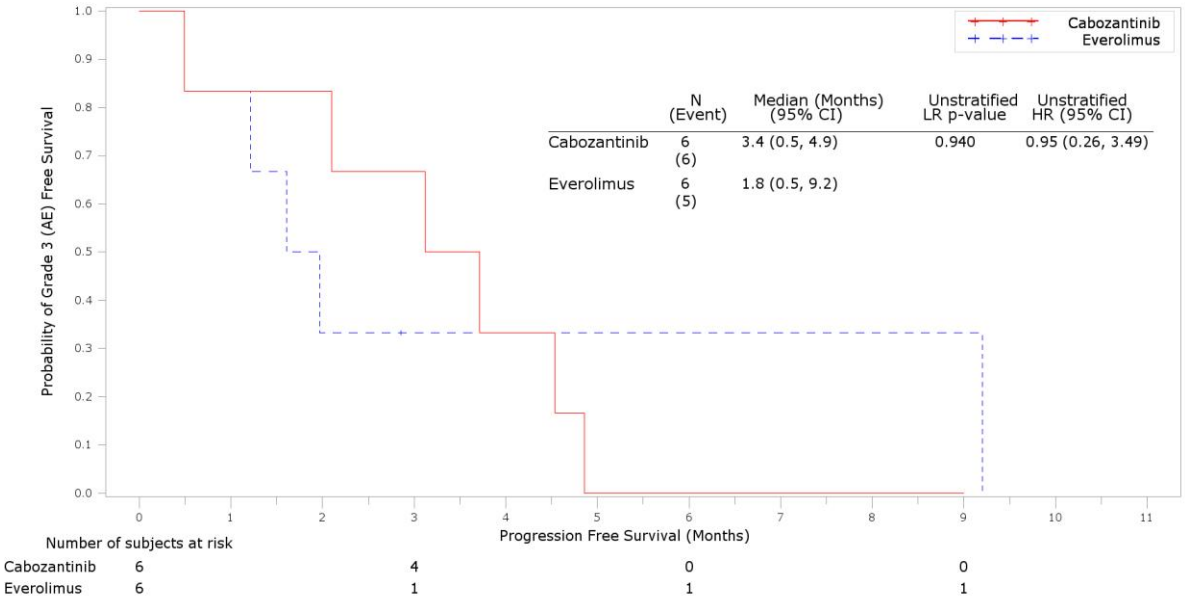


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Südamerika

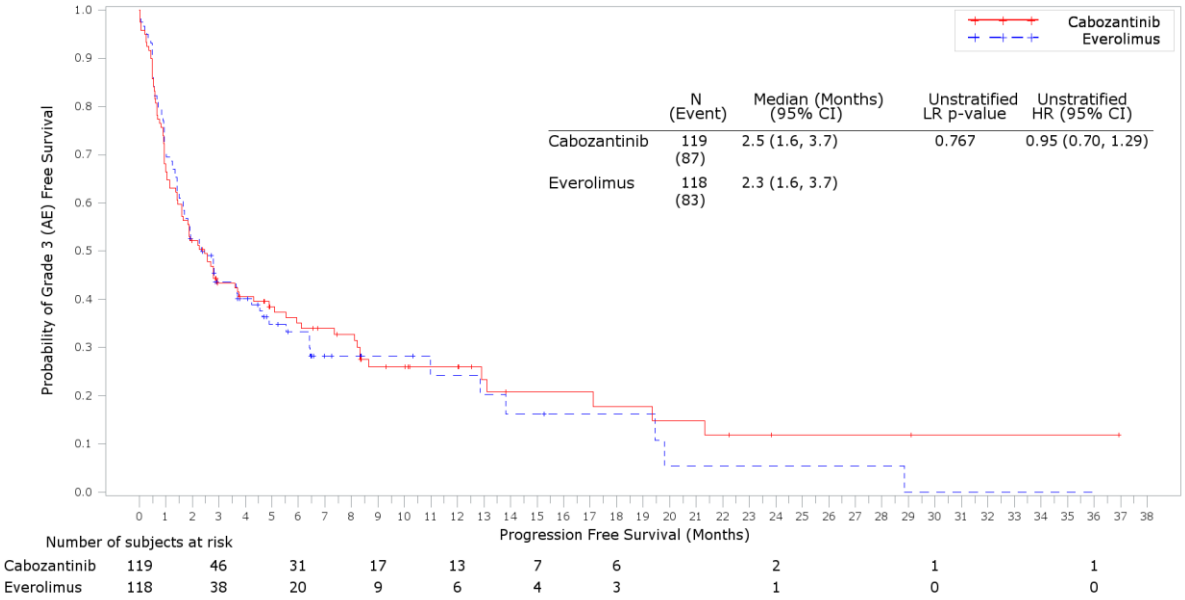


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population), Subgruppe Nordamerika

Therapieabbrüche aufgrund eines UE

Das geringere Risiko für UE, welche zum Therapieabbruch führten war unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus über die untersuchten Subgruppen hinweg weitgehend konsistent. Es ergab sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht (p=0,1206) und ECOG (p=0,1404) jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Diese Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen ist in Abbildung 4-49 dargestellt.

Geschlecht

Es ergab sich unter Cabozantinib ausschließlich bei den Männern ein signifikant geringeres Risiko für ein UE, welches zum Therapieabbruch führte (HR [95%-KI]: 0,58 [0,41; 0,82]). Bei den Frauen war das Risiko in beiden Studienarmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,97 [0,56; 1,68]).

ECOG-Performance-Status

In Bezug auf den ECOG zeigte sich unter Cabozantinib ausschließlich in der Subgruppe mit Performance-Status=0 ein signifikant geringeres Risiko für UE, welche zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38; 0,82]). In der Subgruppe mit Performance-Status=1 war das Risiko unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus nur tendenziell geringer (HR [95%-KI]: 0,88 [0,56; 1,40].

Stratum Subgruppe	Cabozantinib N	Cabozantinib n (%)	Everolimus N	Everolimus n (%)	HR [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
Alter						
<65 Jahre	197	44 (22)	193	52 (27)	0,60 [0,40; 0,91]	0,4842
>=65 Jahre	134	47 (35)	129	43 (33)	0,74 [0,48; 1,12]	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)						
günstig (0)	150	25 (17)	148	35 (24)	0,46 [0,27; 0,78]	0,2101
intermediär (1)	140	50 (36)	132	45 (34)	0,77 [0,51; 1,15]	
schlecht (2-3)	41	16 (39)	42	15 (36)	0,91 [0,45; 1,85]	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien						
1	236	67 (28)	226	65 (29)	0,72 [0,51; 1,02]	0,3825
2+	95	24 (25)	96	30 (31)	0,54 [0,31; 0,93]	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status						
0	227	52 (23)	211	60 (28)	0,56 [0,38; 0,82]	0,1404
1	104	39 (38)	111	35 (32)	0,88 [0,56; 1,40]	
Geschlecht						
Männlich	254	65 (26)	236	70 (30)	0,58 [0,41; 0,82]	0,1206
Weiblich	77	26 (34)	85	25 (29)	0,97 [0,56; 1,68]	
Region						
Europa	167	50 (30)	151	41 (27)	0,87 [0,57; 1,32]	0,2265
Nordamerika	119	32 (27)	118	37 (31)	0,57 [0,35; 0,92]	
Pazifik-Asien	39	9 (23)	47	14 (30)	0,43 [0,19; 1,01]	
Südamerika	6	0 (0)	6	3 (50)	0,00 [0,00; 0,00]	

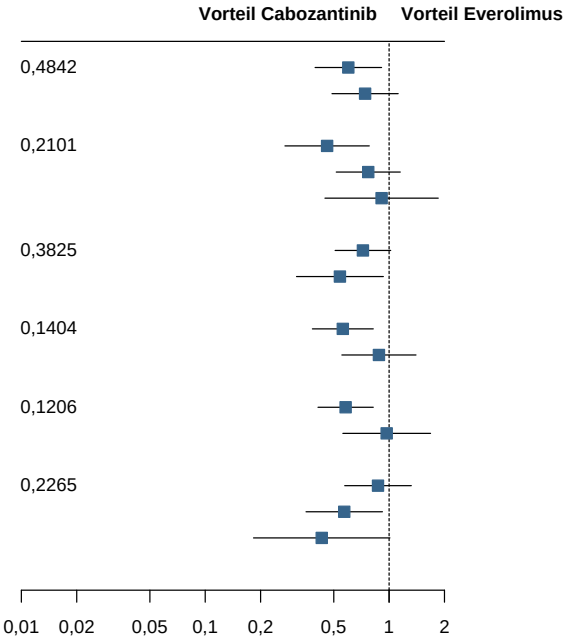


Abbildung 4-49: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Subgruppenanalysen für TUDD

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Alter									
<65 Jahre	191	129 (67,5)	1,94 [1,87; 2,83]	175	110 (62,9)	3,61 [2,07; 4,63]	0,4971	1,092 [0,846; 1,410]	
≥65 Jahre	127	85 (66,9)	3,68 [1,94; 5,55]	122	90 (73,8)	2 [1,87; 3,71]	0,0225	0,704 [0,521; 0,952]	0,0391
Geschlecht									
Weiblich	74	48 (64,9)	1,97 [1,81; 4,67]	81	51 (63)	3,61 [1,97; 4,67]	0,5547	1,126 [0,759; 1,672]	
Männlich	244	166 (68)	2,76 [1,87; 3,78]	215	148 (68,8)	2,79 [1,91; 3,75]	0,1941	0,862 [0,690; 1,078]	0,2384
Region									
Nordamerika	111	78 (70,3)	1,94 [1,05; 2,83]	108	74 (68,5)	2,07 [1,91; 3,71]	0,6736	0,933 [0,676; 1,288]	
Europa	162	109 (67,3)	2,79 [1,87; 4,63]	139	96 (69,1)	3,61 [1,97; 4,63]	0,7189	0,951 [0,722; 1,251]	0,8564
Pazifik-Asien	39	22 (56,4)	9,26 [1,81; NE]	44	26 (59,1)	3,71 [1,91; 12,8]	0,3269	0,749 [0,420; 1,336]	0,5345
Südamerika	6	5 (83,3)	1,84 [0,89; 10,1]	6	4 (66,7)	6,01 [0,95; NE]	0,3715	1,936 [0,455; 8,240]	0,4294
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	146	104 (71,2)	1,94 [1,87; 3,12]	136	92 (67,6)	2,79 [1,94; 4,63]	0,9117	0,984 [0,742; 1,305]	
Intermediär (1)	132	92 (69,7)	1,94 [1,81; 3,75]	125	90 (72)	1,94 [1,87; 3,71]	0,4116	0,885 [0,660; 1,185]	0,5823
Schlecht (2-3)	40	18 (45)	16,6 [2,79; 22,0]	36	18 (50)	4,63 [3,71; 22,1]	0,6804	0,869 [0,446; 1,693]	0,7223

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	225	150 (66,7)	2,6 [1,87; 3,75]	206	141 (68,4)	2,79 [1,91; 3,71]	0,4517	0,915 [0,727; 1,153]	
≥2	93	64 (68,8)	2,76 [1,87; 5,55]	91	59 (64,8)	3,71 [1,94; 4,73]	0,6543	0,921 [0,643; 1,320]	0,7944
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									
1	56	38 (67,9)	1,87 [1,02; 11,1]	51	30 (58,8)	3,84 [2,00; 7,49]	0,2644	1,315 [0,813; 2,127]	
2	98	73 (74,5)	1,97 [1,81; 2,89]	70	51 (72,9)	2,07 [1,84; 4,57]	0,8618	1,032 [0,722; 1,477]	0,4616
≥3	162	101 (62,3)	3,68 [1,87; 5,55]	171	114 (66,7)	2,79 [1,91; 3,78]	0,0488	0,760 [0,579; 0,999]	0,0647

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time until definitive deterioration)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

d: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppenfaktor aus Cox-Regressionsmodell mit Variablen Behandlung, Subgruppenfaktor und Behandlung*Subgruppenfaktor. Referenzkategorie zu jedem Subgruppenfaktor ist die jeweils erstgenannte Subgruppe.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; 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; TUDD: Time until definitive deterioration

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=4 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Alter									
<65 Jahre	191	135 (70,7)	1,94 [1,81; 2,79]	175	115 (65,7)	2,79 [1,91; 3,94]	0,532	1,083 [0,844; 1,389]	
≥65 Jahre	127	87 (68,5)	2,76 [1,08; 4,67]	122	93 (76,2)	1,97 [1,87; 2,89]	0,0434	0,736 [0,547; 0,991]	0,0542
Geschlecht									
Weiblich	74	50 (67,6)	1,87 [1,05; 3,75]	81	54 (66,7)	2,83 [1,87; 4,70]	0,524	1,134 [0,771; 1,668]	
Männlich	244	172 (70,5)	2,04 [1,84; 3,68]	215	153 (71,2)	2,73 [1,87; 2,89]	0,2516	0,879 [0,706; 1,095]	0,2920
Region									
Nordamerika	111	78 (70,3)	1,91 [1,05; 3,19]	108	78 (72,2)	1,97 [1,87; 2,89]	0,4414	0,882 [0,642; 1,213]	
Europa	162	112 (69,1)	1,97 [1,81; 3,68]	139	101 (72,7)	2,07 [1,87; 3,84]	0,7434	0,956 [0,730; 1,251]	0,7640
Pazifik-Asien	39	27 (69,2)	7,16 [0,99; 15,0]	44	25 (56,8)	3,71 [1,91; 9,23]	0,6164	0,866 [0,493; 1,522]	0,8771
Südamerika	6	5 (83,3)	1,84 [0,89; 10,1]	6	4 (66,7)	4,17 [0,95; NE]	0,6062	1,419 [0,375; 5,363]	0,4694
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	146	107 (73,3)	1,87 [1,02; 2,76]	136	94 (69,1)	2,76 [1,87; 4,67]	0,7371	1,049 [0,794; 1,387]	
Intermediär (1)	132	96 (72,7)	1,97 [1,12; 3,75]	125	94 (75,2)	1,91 [1,87; 2,83]	0,2322	0,839 [0,630; 1,119]	0,3096
Schlecht (2-3)	40	19 (47,5)	16,6 [2,60; 22,0]	36	20 (55,6)	3,78 [2,89; 9,23]	0,6652	0,868 [0,458; 1,645]	0,5638
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	225	157 (69,8)	1,94 [1,12; 2,89]	206	145 (70,4)	2,73 [1,87; 3,71]	0,6762	0,953 [0,760; 1,195]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
≥2	93	65 (69,9)	2,73 [1,87; 4,70]	91	63 (69,2)	2,76 [1,87; 3,84]	0,4112	0,862 [0,606; 1,227]	0,8147
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									
1	56	43 (76,8)	1,07 [0,99; 3,91]	51	32 (62,7)	3,71 [1,87; 5,98]	0,1778	1,373 [0,866; 2,176]	
2	98	73 (74,5)	1,87 [1,05; 2,79]	70	49 (70)	2,89 [1,84; 4,67]	0,5032	1,132 [0,788; 1,627]	0,5443
≥3	162	104 (64,2)	2,89 [1,87; 4,76]	171	122 (71,3)	1,94 [1,87; 2,83]	0,0175	0,724 [0,555; 0,945]	0,0216

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time until definitive deterioration)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

d: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppenfaktor aus Cox-Regressionsmodell mit Variablen Behandlung, Subgruppenfaktor und Behandlung*Subgruppenfaktor. Referenzkategorie zu jedem Subgruppenfaktor ist die jeweils erstgenannte Subgruppe.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; 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; TUDD: Time until definitive deterioration

Subgruppenanalysen für MMRM

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
Overall	318	-4,009 (9,723)	297	-2,5474 (9,4827)	-1,462 [-2,069; -0,854] (9,637)	<0,001	
Alter							0,466
<65 Jahre	191	-3,5131 (10,175)	175	-1,8749 (9,0735)	-1,638 [-2,406; -0,871] (9,749)	<0,001	
≥65 Jahre	127	-4,7277 (8,9946)	122	-3,6732 (10,023)	-1,055 [-2,048; -0,061] (9,425)	0,038	
Geschlecht							0,151
Weiblich	74	-4,039 (10,218)	80	-1,8772 (10,332)	-2,162 [-3,411; -0,913] (0,343)	<0,001	
Männlich	244	-3,9907 (9,578)	216	-2,8117 (9,1277)	-1,179 [-1,884; -0,474] (9,407)	0,001	
Region							0,137
Pazifik-Asien	39	-3,3033 (9,1887)	44	-0,6542 (10,039)	-2,649 [-4,210; -1,088] (9,604)	0,001	
Europa	162	-4,2747 (10,129)	139	-2,7336 (8,6311)	-1,541 [-2,419; -0,663] (9,559)	<0,001	
Südamerika	6	-5,2413 (8,1036)	6	-3,2975 (12,412)	-1,944 [-6,947; 3,059] (0,019)	0,402	
Nordamerika	111	-3,8593 (9,4155)	108	-3,2299 (10,062)	-0,629 [-1,669; 0,411] (9,686)	0,234	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							<0,001
Günstig (0)	146	-5,0702 (8,9286)	136	-2,6012 (9,3729)	-2,469 [-3,327; -1,611] (9,192)	<0,001	
Intermediär (1)	132	-4,4489 (9,1399)	125	-3,4816 (9,3898)	-0,967 [-1,903; -0,031] (9,244)	0,043	
Schlecht (2-3)	40	2,3355 (12,274)	36	1,5074 (9,3287)	0,828 [-1,232; 2,888] (1,172)	0,426	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,010

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
1	225	-4,5116 (9,6336)	206	-2,5536 (9,2774)	-1,958 [-2,672; -1,244] (9,528)	<0,001	
≥2	93	-2,8161 (9,8347)	91	-2,5423 (9,9482)	-0,274 [-1,443; 0,896] (9,883)	0,645	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,029
1	56	-4,9812 (8,4071)	51	-2,2693 (9,564)	-2,712 [-4,038; -1,386] (9,020)	<0,001	
2	98	-4,1412 (9,9386)	70	-2,0031 (10,01)	-2,138 [-3,284; -0,993] (9,989)	<0,001	
≥3	162	-3,3782 (10,014)	171	-2,8066 (8,9158)	-0,572 [-1,441; 0,298] (9,570)	0,197	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
Overall	318	-4,4041 (9,6529)	297	-2,847 (9,3993)	-1,557 [-2,127; -0,988] (9,571)	<0,001	
Alter							0,118
<65 Jahre	191	-4,0837 (10,133)	175	-2,1786 (9,0187)	-1,905 [-2,626; -1,184] (9,732)	<0,001	
≥65 Jahre	127	-4,8038 (8,9004)	122	-3,9202 (9,887)	-0,884 [-1,810; 0,043] (9,294)	0,062	
Geschlecht							0,188
Weiblich	74	-4,3814 (9,9155)	81	-2,2056 (10,121)	-2,176 [-3,318; -1,033] (0,082)	<0,001	
Männlich	244	-4,4185 (9,5768)	215	-3,0929 (9,104)	-1,326 [-1,991; -0,660] (9,409)	<0,001	
Region							0,018
Pazifik-Asien	39	-3,5713 (9,2374)	44	-0,836 (10,068)	-2,735 [-4,213; -1,257] (9,617)	<0,001	
Europa	162	-4,7048 (10,133)	139	-2,8033 (8,5847)	-1,901 [-2,724; -1,079] (9,581)	<0,001	
Südamerika	6	-5,6791 (7,7535)	6	-2,9213 (11,408)	-2,758 [-6,941; 1,426] (9,396)	0,17	
Nordamerika	111	-4,2432 (9,1821)	108	-3,8959 (9,9483)	-0,347 [-1,325; 0,630] (9,492)	0,484	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,019
Günstig (0)	146	-5,3488 (8,7871)	136	-3,0595 (9,2985)	-2,289 [-3,086; -1,493] (9,059)	<0,001	
Intermediär (1)	132	-4,8169 (9,2487)	125	-3,7152 (9,2453)	-1,102 [-1,986; -0,218] (9,246)	0,015	
Schlecht (2-3)	40	1,7016 (12,595)	36	1,8799 (9,2577)	-0,178 [-2,178; 1,821] (1,315)	0,859	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,001
1	225	-4,92 (9,5963)	206	-2,7983 (9,1622)	-2,122 [-2,791; -1,452] (9,477)	<0,001	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
≥2	93	-3,138 (9,6811)	91	-2,9564 (9,93)	-0,182 [-1,273; 0,909] (9,784)	0,743	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,009
1	56	-4,4042 (8,6262)	51	-1,7472 (9,3548)	-2,657 [-3,901; -1,413] (9,015)	<0,001	
2	98	-4,9353 (9,9478)	70	-2,5316 (9,7338)	-2,404 [-3,473; -1,335] (9,903)	<0,001	
≥3	162	-4,0321 (9,8324)	171	-3,4616 (9,0371)	-0,571 [-1,392; 0,251] (9,527)	0,173	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
Overall	318	-4,4418 (9,7208)	297	-3,021 (9,4597)	-1,421 [-2,009; -0,832] (9,631)	<0,001	
Alter							0,086
<65 Jahre	191	-4,2094 (10,231)	175	-2,3942 (9,0353)	-1,815 [-2,562; -1,069] (9,788)	<0,001	
≥65 Jahre	127	-4,7468 (8,9204)	122	-4,0598 (9,9965)	-0,687 [-1,642; 0,268] (9,358)	0,158	
Geschlecht							0,090
Weiblich	74	-4,6692 (10,065)	81	-2,4229 (10,17)	-2,246 [-3,438; -1,055] (10,191)	<0,001	
Männlich	244	-4,3839 (9,6218)	215	-3,2727 (9,162)	-1,111 [-1,797; -0,425] (9,453)	0,002	
Region							0,038
Pazifik-Asien	39	-3,4889 (9,3342)	44	-0,9308 (10,048)	-2,558 [-4,086; -1,030] (9,667)	0,001	
Europa	162	-4,7536 (10,162)	139	-3,0119 (8,6302)	-1,742 [-2,590; -0,894] (9,598)	<0,001	
Südamerika	6	-6,3542 (8,1071)	6	-3,8888 (11,86)	-2,465 [-6,974; 2,043] (9,795)	0,247	
Nordamerika	111	-4,264 (9,2856)	108	-3,9654 (10,038)	-0,299 [-1,305; 0,707] (9,594)	0,559	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,007
Günstig (0)	146	-5,4187 (8,8435)	136	-3,1187 (9,308)	-2,300 [-3,119; -1,481] (9,106)	<0,001	
Intermediär (1)	132	-4,8104 (9,2233)	125	-3,9949 (9,3437)	-0,815 [-1,729; 0,098] (9,270)	0,08	
Schlecht (2-3)	40	1,2692 (12,814)	36	1,1873 (9,3832)	0,082 [-1,982; 2,145] (1,502)	0,937	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,002

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
1	225	-4,9271 (9,6606)	206	-2,9441 (9,1982)	-1,983 [-2,674; -1,292] (9,522)	<0,001	
≥2	93	-3,2287 (9,746)	91	-3,1756 (10,047)	-0,053 [-1,184; 1,078] (9,874)	0,926	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,004
1	56	-4,9279 (8,6319)	51	-2,1528 (9,3756)	-2,775 [-4,053; -1,497] (9,044)	<0,001	
2	98	-4,8616 (10,047)	70	-2,5729 (9,8039)	-2,289 [-3,398; -1,180] (9,985)	<0,001	
≥3	162	-3,9699 (9,8895)	171	-3,6225 (9,0755)	-0,347 [-1,191; 0,496] (9,567)	0,418	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des FKSI-19

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Lebensqualität gemessen anhand der Änderungen des FSKI-19 (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten über nahezu alle Subgruppen hinweg gleichgerichtete Effekte. Für die Gesamtpopulation hatte sich eine signifikant höhere Verschlechterung des FKSI-19 Gesamtscores unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus gezeigt, die jedoch nach Standardisierung als nicht relevant zu bewerten ist; bereits der Punktschätzer für die Effektstärke wies auf einen irrelevanten Effekt hin. Auch die Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) zum FKSI-19 unter Verwendung einer MID von 5 Punkten (Tabelle 4-81) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,923 [0,760; 1,120]; p=0,4162). Die Interpretatation der Subgruppenanalysen beziehen sich auf diese Ereigniszeitanalyse.

Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation mit der Behandlung ergaben sich für die Variablen Alter und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, die nachfolgend erläutert werden. Auch in den Subgruppen kann bei keinem der beobachteten Effekte sicher davon ausgegangen werden, dass er außerhalb eines irrelevanten Bereichs liegt. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden daher nicht als fazitrelevant erachtet.

Alter

Für den Endpunkt Änderung des FKSI-19 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<65 Jahre; ≥65 Jahre; Interaktionstest: p=0,0391). In der Gruppe der Patienten im Alter von <65 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI): 1,092 [0,846; 1,410]). In der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre war der Effekt statistisch signifikant (HR [95%-KI): 0,704 [0,521; 0,952]) zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus, siehe nachfolgende Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-50, Abbildung 4-51).

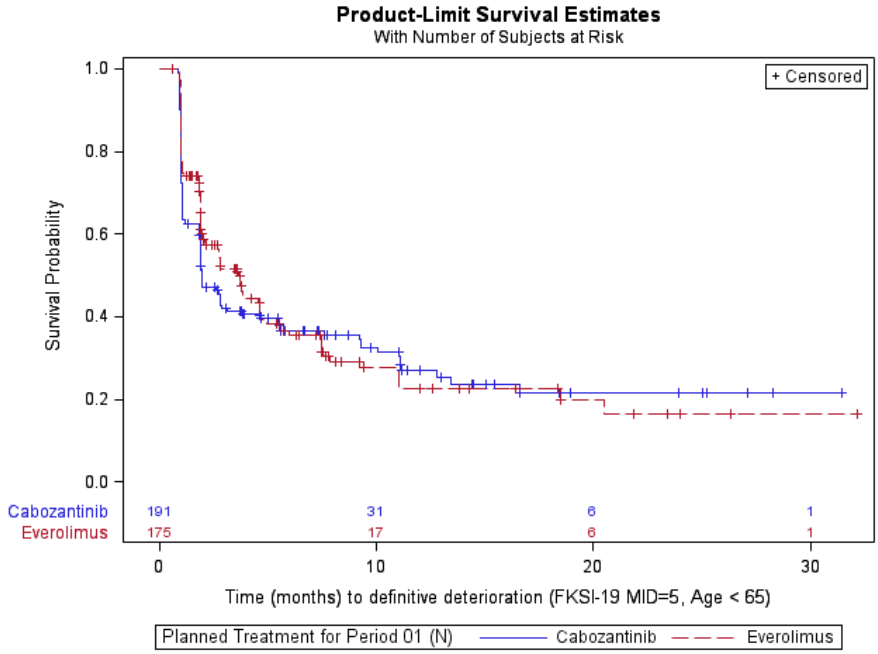


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter <65 Jahre

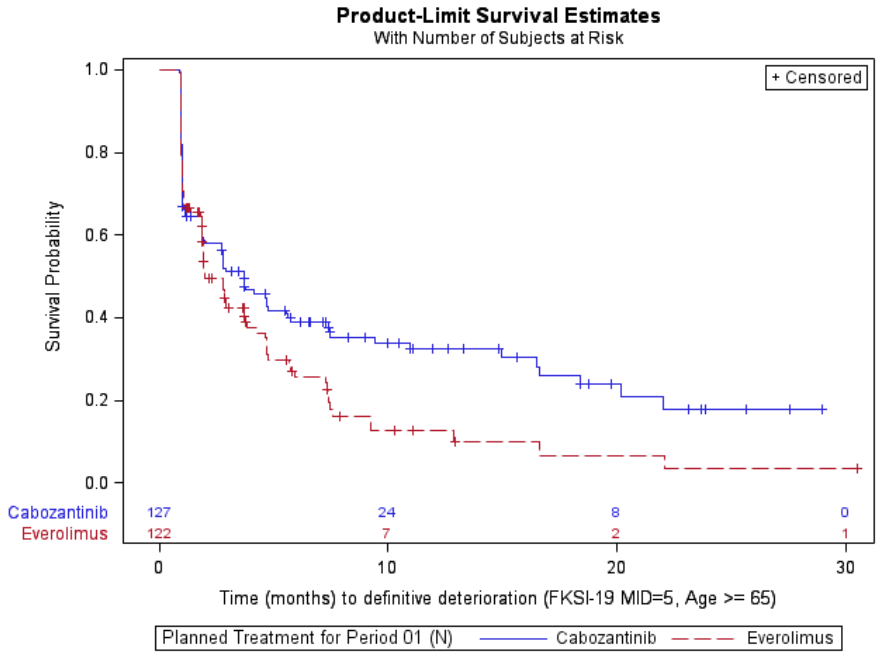


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter ≥65 Jahre

Anzahl der Organe mit Metastasen

Weiterhin ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥3; Interaktionstest: p=0,0647). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich in den Subgruppen der Patienten mit einem von Metastasen betroffenen Organ (HR [95%-KI): 1,315 [0,813; 2,127]) und Patienten mit zwei von Metastasen betroffenen Organen (HR [95%-KI): 1,032 [0.722; 1,477]). In der Subgruppe der Patienten mit mindestens drei von Metastasen betroffenen Organen war der Effekt statistisch signifikant (HR [95%-KI): 0,760 [0,579; 0,999]) zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus, siehe nachfolgende Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-52, Abbildung 4-53, Abbildung 4-54).

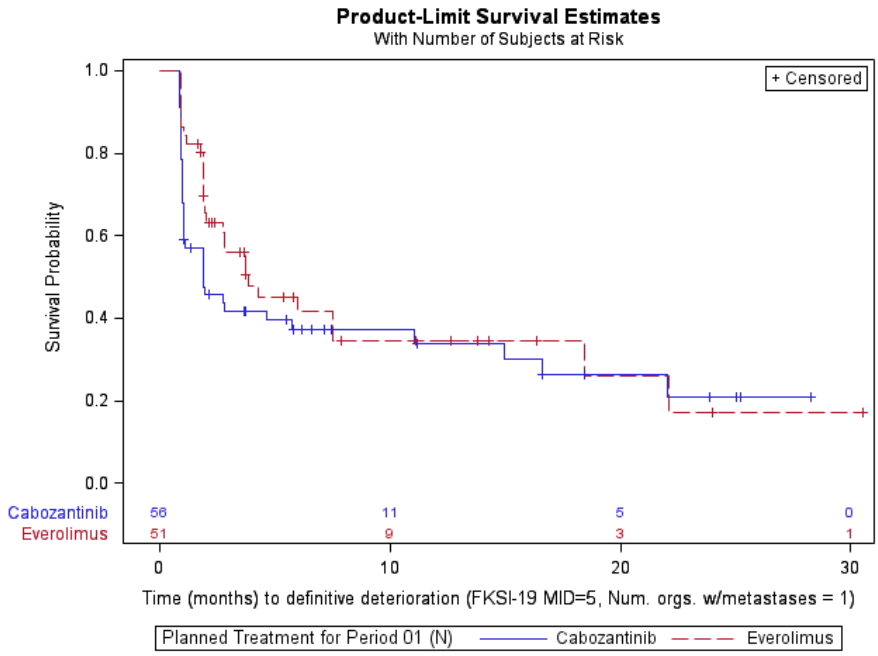


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =1

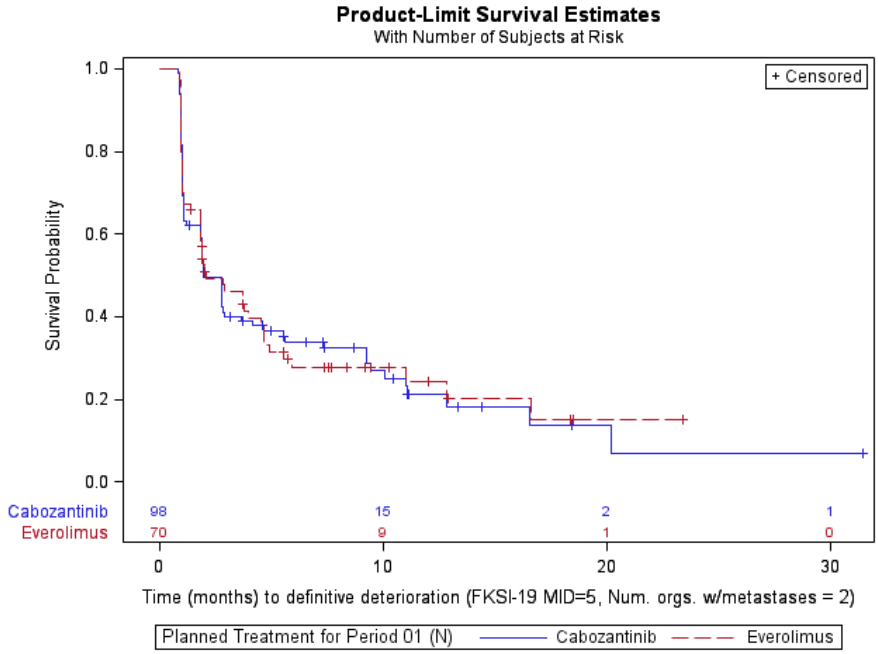


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =2

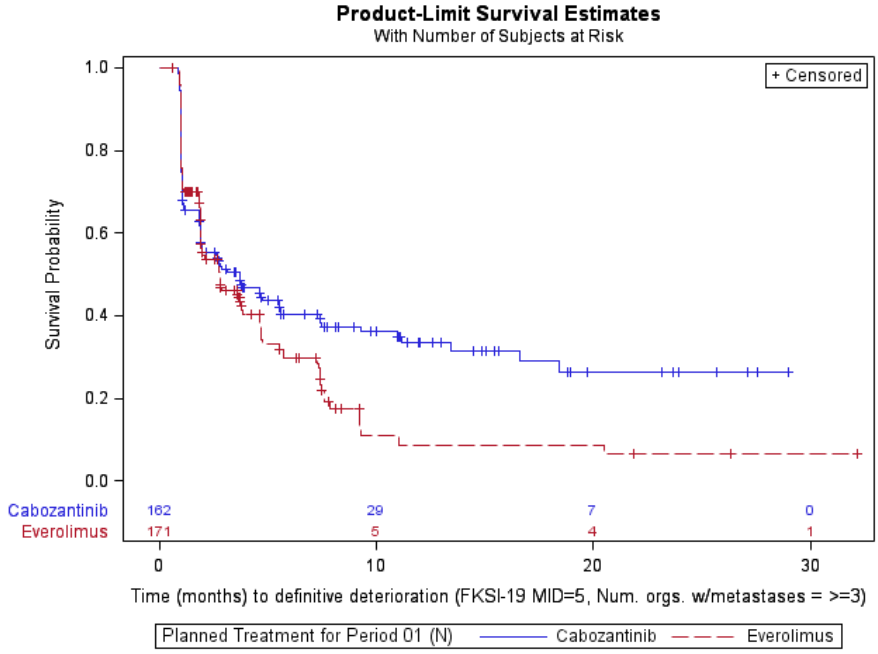


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-19, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen ≥3

Subgruppenanalysen für TUDD

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=4 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Alter									
<65 Jahre	191	120 (62,8)	3,68 [2,73; 5,55]	175	111 (63,4)	3,58 [1,97; 4,67]	0,4072	0,896 [0,692; 1,161]	
≥65 Jahre	127	85 (66,9)	3,71 [1,97; 5,55]	122	91 (74,6)	1,94 [1,87; 2,89]	0,0101	0,674 [0,499; 0,910]	0,1683
Geschlecht									
Weiblich	74	44 (59,5)	3,71 [2,63; 10,1]	81	52 (64,2)	3,71 [1,94; 4,70]	0,4617	0,859 [0,573; 1,288]	
Männlich	244	161 (66)	3,68 [2,73; 5,55]	215	149 (69,3)	2,73 [1,91; 3,71]	0,0344	0,785 [0,627; 0,982]	0,6825
Region									
Nordamerika	111	75 (67,6)	2,86 [1,94; 4,14]	108	74 (68,5)	1,97 [1,87; 2,83]	0,1948	0,806 [0,582; 1,116]	
Europa	162	104 (64,2)	3,71 [2,63; 5,55]	139	98 (70,5)	3,58 [1,91; 4,63]	0,157	0,819 [0,621; 1,080]	0,9613
Pazifik-Asien	39	21 (53,8)	16,6 [1,87; NE]	44	26 (59,1)	3,71 [1,91; 9,23]	0,139	0,637 [0,351; 1,158]	0,4479
Südamerika	6	5 (83,3)	5,96 [0,89; 14,8]	6	4 (66,7)	9,69 [0,95; 18,4]	0,5228	1,597 [0,380; 6,716]	0,5726
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	146	99 (67,8)	3,12 [2,63; 5,55]	136	90 (66,2)	2,76 [1,87; 3,84]	0,3087	0,861 [0,645; 1,149]	
Intermediär (1)	132	89 (67,4)	2,79 [1,94; 4,63]	125	94 (75,2)	1,94 [1,87; 2,89]	0,0682	0,762 [0,569; 1,020]	0,6013
Schlecht (2-3)	40	17 (42,5)	12,9 [3,71; NE]	36	18 (50)	4,63 [3,58; 9,23]	0,3724	0,738 [0,379; 1,438]	0,7883
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
1	225	146 (64,9)	3,71 [2,60; 4,67]	206	143 (69,4)	2,69 [1,91; 3,71]	0,0619	0,802 [0,636; 1,011]	
≥2	93	59 (63,4)	3,19 [2,73; 8,05]	91	59 (64,8)	2,83 [1,94; 4,73]	0,2422	0,804 [0,558; 1,159]	0,8653
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									
1	56	36 (64,3)	1,91 [1,12; 11,1]	51	33 (64,7)	3,71 [1,87; 7,49]	0,7868	1,068 [0,664; 1,716]	
2	98	67 (68,4)	3,68 [2,73; 7,49]	70	48 (68,6)	2,89 [1,84; 4,93]	0,5793	0,9 [0,621; 1,305]	0,6942
≥3	162	100 (61,7)	3,71 [2,76; 5,59]	171	116 (67,8)	2,73 [1,91; 3,71]	0,0082	0,693 [0,529; 0,910]	0,1749

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time until definitive deterioration)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

d: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppenfaktor aus Cox-Regressionsmodell mit Variablen Behandlung, Subgruppenfaktor und Behandlung*Subgruppenfaktor. Referenzkategorie zu jedem Subgruppenfaktor ist die jeweils erstgenannte Subgruppe.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; 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; TUDD: Time until definitive deterioration

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
Alter									
<65 Jahre	191	119 (62,3)	2,89 [2,76; 5,55]	175	103 (58,9)	3,78 [2,79; 5,55]	0,9663	0,994 [0,763; 1,295]	
≥65 Jahre	127	76 (59,8)	4,14 [2,76; 11,1]	122	86 (70,5)	2,79 [1,91; 3,78]	0,0074	0,652 [0,476; 0,892]	0,0427
Geschlecht									
Weiblich	74	42 (56,8)	3,68 [2,63; 10,1]	81	49 (60,5)	3,71 [1,97; 5,32]	0,6652	0,913 [0,604; 1,380]	
Männlich	244	153 (62,7)	3,71 [2,79; 5,55]	215	139 (64,7)	2,96 [1,94; 3,84]	0,0925	0,82 [0,651; 1,033]	0,6747
Region									
Nordamerika	111	72 (64,9)	2,89 [2,07; 4,57]	108	71 (65,7)	2,76 [1,91; 3,75]	0,2645	0,828 [0,594; 1,153]	
Europa	162	99 (61,1)	3,71 [2,73; 7,39]	139	90 (64,7)	3,84 [2,07; 5,55]	0,3508	0,873 [0,656; 1,162]	0,8194
Pazifik-Asien	39	19 (48,7)	15 [2,79; NE]	44	24 (54,5)	3,75 [1,91; 12,8]	0,18	0,657 [0,355; 1,214]	0,4843
Südamerika	6	5 (83,3)	3,15 [0,89; 10,1]	6	4 (66,7)	10,7 [0,95; 20,3]	0,5293	1,597 [0,372; 6,859]	0,4495
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
Günstig (0)	146	99 (67,8)	2,89 [2,73; 3,78]	136	87 (64)	2,79 [1,94; 4,67]	0,5699	0,919 [0,687; 1,229]	
Intermediär (1)	132	81 (61,4)	3,68 [1,97; 5,59]	125	85 (68)	2,83 [1,91; 3,84]	0,1245	0,787 [0,580; 1,068]	0,4655
Schlecht (2-3)	40	15 (37,5)	18,5 [4,63; NE]	36	17 (47,2)	5,32 [3,71; NE]	0,3226	0,703 [0,350; 1,412]	0,5523
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien									
1	225	137 (60,9)	3,71 [2,79; 5,55]	206	137 (66,5)	2,96 [1,94; 3,84]	0,0785	0,808 [0,637; 1,025]	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**			**Everolimus**			**Behandlungseffekt**		**Inter-aktion**
Subgruppe	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI] (Monate)** [a]	**p-Wert**[c]	**HR [95%-KI]**[b]	**p-Wert**[d]
≥2	93	58 (62,4)	3,68 [2,73; 11,1]	91	52 (57,1)	3,78 [2,69; 7,39]	0,6858	0,925 [0,634; 1,350]	0,4712
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe									
1	56	36 (64,3)	2,63 [1,87; 11,1]	51	30 (58,8)	5,55 [2,00; 13,2]	0,3714	1,248 [0,768; 2,027]	
2	98	66 (67,3)	3,02 [2,79; 7,29]	70	45 (64,3)	3,71 [1,84; 5,55]	0,9431	0,986 [0,675; 1,441]	0,4870
≥3	162	92 (56,8)	4,63 [3,12; 7,39]	171	109 (63,7)	2,79 [1,94; 3,84]	0,0104	0,693 [0,523; 0,917]	0,0451

a: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time until definitive deterioration)

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Faktorvariable

c: p-Wert aus Wald-Test

d: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppenfaktor aus Cox-Regressionsmodell mit Variablen Behandlung, Subgruppenfaktor und Behandlung*Subgruppenfaktor. Referenzkategorie zu jedem Subgruppenfaktor ist die jeweils erstgenannte Subgruppe.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; 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; TUDD: Time until definitive deterioration

Subgruppenanalysen für MMRM

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für FKSI-15 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 22. Mai 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
Overall	318	-1,9873 (7,5318)	297	-1,8878 (7,7177)	-0,099 [-0,576; 0,377] (7,609)	0,682	
Alter							0,475
<65 Jahre	191	-1,5618 (7,7953)	175	-1,3323 (7,4411)	-0,229 [-0,830; 0,371] (7,645)	0,453	
≥65 Jahre	127	-2,6084 (7,1072)	122	-2,8082 (8,0667)	0,200 [-0,582; 0,982] (7,517)	0,615	
Geschlecht							0,650
Weiblich	74	-1,6174 (7,8231)	80	-1,385 (8,3121)	-0,232 [-1,199; 0,734] (8,062)	0,635	
Männlich	244	-2,086 (7,4503)	216	-2,076 (7,4731)	-0,010 [-0,565; 0,545] (7,461)	0,972	
Region							0,329
Pazifik-Asien	39	-1,1462 (6,9968)	44	-0,2962 (8,1032)	-0,850 [-2,059; 0,358] (7,503)	0,165	
Europa	162	-2,1795 (7,8843)	139	-2,0522 (7,1262)	-0,127 [-0,820; 0,565] (7,58)	0,718	
Südamerika	6	-3,1814 (6,1886)	6	-2,6759 (9,5764)	-0,506 [-4,339; 3,328] (7,623)	0,772	
Nordamerika	111	-2,0078 (7,2687)	108	-2,4331 (8,1429)	0,425 [-0,391; 1,241] (7,643)	0,305	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,040
Günstig (0)	146	-2,5986 (6,8529)	136	-1,9421 (7,6796)	-0,657 [-1,329; 0,016] (7,207)	0,056	
Intermediär (1)	132	-2,4854 (7,3158)	125	-2,6569 (7,554)	0,171 [-0,568; 0,911] (7,423)	0,648	
Schlecht (2-3)	40	2,4697 (9,3574)	36	1,4137 (7,6456)	1,056 [-0,540; 2,652] (8,717)	0,191	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,013

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)							
1	225	-2,3453 (7,5556)	206	-1,8687 (7,6166)	-0,477 [-1,042; 0,089] (7,581)	0,098	
≥2	93	-1,129 (7,3918)	91	-1,9446 (7,9523)	0,816 [-0,079; 1,710] (7,665)	0,074	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,023
1	56	-2,7902 (6,5977)	51	-1,7176 (7,8222)	-1,073 [-2,103; -0,042] (7,166)	0,041	
2	98	-1,9147 (7,6603)	70	-1,2738 (8,1741)	-0,641 [-1,529; 0,248] (7,861)	0,156	
≥3	162	-1,6012 (7,7607)	171	-2,2463 (7,1989)	0,645 [-0,041; 1,332] (7,539)	0,065	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für FKSI-15 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 31. Dezember 2015) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)							
Overall	318	-2,3051 (7,4876)	297	-2,1146 (7,6356)	-0,191 [-0,636; 0,255] (7,546)	0,401	
Alter							0,148
<65 Jahre	191	-2,0618 (7,7804)	175	-1,629 (7,3837)	-0,433 [-0,996; 0,130] (7,621)	0,132	
≥65 Jahre	127	-2,5854 (7,0328)	122	-2,8574 (7,9498)	0,272 [-0,455; 0,999] (7,406)	0,462	
Geschlecht							0,824
Weiblich	74	-1,8474 (7,5631)	81	-1,6108 (8,1666)	-0,237 [-1,116; 0,643] (7,851)	0,596	
Männlich	244	-2,4633 (7,4676)	215	-2,3119 (7,4203)	-0,151 [-0,674; 0,372] (7,449)	0,57	
Region							0,052
Pazifik-Asien	39	-1,8088 (7,0996)	44	-0,8338 (8,169)	-0,975 [-2,121; 0,171] (7,554)	0,094	
Europa	162	-2,4216 (7,8879)	139	-1,9927 (7,0639)	-0,429 [-1,074; 0,216] (7,57)	0,192	
Südamerika	6	-3,5902 (5,8545)	6	-2,4699 (8,6649)	-1,120 [-4,319; 2,078] (7,056)	0,449	
Nordamerika	111	-2,1685 (7,1014)	108	-2,818 (8,0296)	0,649 [-0,116; 1,415] (7,488)	0,096	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,266
Günstig (0)	146	-2,8993 (6,7282)	136	-2,3549 (7,588)	-0,544 [-1,165; 0,077] (7,077)	0,086	
Intermediär (1)	132	-2,8908 (7,3721)	125	-2,9502 (7,4238)	0,059 [-0,637; 0,755] (7,397)	0,866	
Schlecht (2-3)	40	2,3572 (9,7561)	36	2,0694 (7,5783)	0,288 [-1,268; 1,843] (8,908)	0,713	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,002
1	225	-2,7234 (7,5273)	206	-2,1054 (7,5112)	-0,618 [-1,148; -0,088] (7,524)	0,022	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
≥2	93	-1,3192 (7,2965)	91	-2,1828 (7,9179)	0,864 [0,033; 1,694] (7,587)	0,042	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,004
1	56	-2,1947 (6,7549)	51	-1,1201 (7,6824)	-1,075 [-2,039; -0,110] (7,165)	0,029	
2	98	-2,6695 (7,6777)	70	-1,8226 (7,9748)	-0,847 [-1,677; -0,016] (7,792)	0,046	
≥3	162	-2,1046 (7,6356)	171	-2,7585 (7,2495)	0,654 [0,007; 1,301] (7,49)	0,048	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für FKSI-15 aus dem präspezifizierten MMRM (Datenschnitt 2. Oktober 2016) – ITT-Population

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)							
Overall	318	-2,3361 (7,5422)	297	-2,268 (7,6782)	-0,068 [-0,529; 0,393] (7,597)	0,772	
Alter							0,106
<65 Jahre	191	-2,1061 (7,8608)	175	-1,7526 (7,3955)	-0,354 [-0,938; 0,231] (7,671)	0,235	
≥65 Jahre	127	-2,6458 (7,0457)	122	-3,1098 (8,02)	0,464 [-0,286; 1,214] (7,455)	0,224	
Geschlecht							0,494
Weiblich	74	-2,1189 (7,6716)	81	-1,8223 (8,1719)	-0,297 [-1,217; 0,623] (7,915)	0,525	
Männlich	244	-2,4082 (7,5082)	215	-2,4475 (7,4751)	0,039 [-0,501; 0,580] (7,497)	0,886	
Region							0,111
Pazifik-Asien	39	-1,3626 (7,1083)	44	-0,5579 (8,1184)	-0,805 [-1,985; 0,376] (7,543)	0,179	
Europa	162	-2,5797 (7,9288)	139	-2,2969 (7,0933)	-0,283 [-0,952; 0,386] (7,6)	0,406	
Südamerika	6	-4,1115 (6,1703)	6	-3,1078 (9,1148)	-1,004 [-4,488; 2,480] (7,431)	0,531	
Nordamerika	111	-2,2797 (7,1788)	108	-2,9663 (8,1023)	0,687 [-0,103; 1,476] (7,569)	0,088	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)							0,127
Günstig (0)	146	-2,9264 (6,7715)	136	-2,3795 (7,6057)	-0,547 [-1,187; 0,094] (7,122)	0,094	
Intermediär (1)	132	-2,7181 (7,3611)	125	-3,0362 (7,4952)	0,318 [-0,402; 1,038] (7,425)	0,385	
Schlecht (2-3)	40	1,6687 (9,9422)	36	1,1742 (7,656)	0,495 [-1,116; 2,105] (9,058)	0,542	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien							0,003
1	225	-2,7069 (7,5878)	206	-2,2155 (7,5379)	-0,491 [-1,039; 0,056] (7,569)	0,078	

Studie: METEOR	**Cabozantinib**		**Everolimus**		**Behandlungseffekt**		**Interaktion**
Subgruppe	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**N**	**LS mean (sd)[a]**	**MWD[b] [95%-KI] (gepoolte sd)**	**p-Wert**	**p-Wert[c]**
≥2	93	-1,4131 (7,3295)	91	-2,3886 (8,0012)	0,976 [0,111; 1,840] (7,65)	0,027	
Anzahl der Organe mit Metastasen							0,002
1	56	-2,8163 (6,7341)	51	-1,6897 (7,662)	-1,127 [-2,116; -0,137] (7,149)	0,026	
2	98	-2,5069 (7,7924)	70	-1,7265 (7,9959)	-0,780 [-1,644; 0,083] (7,87)	0,076	
≥3	162	-2,0342 (7,6688)	171	-2,8573 (7,2967)	0,823 [0,158; 1,489] (7,529)	0,016	

a: MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

b: Ein positiver Wert steht für eine Verbesserung der Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus.

c: p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe aus dem präspezifizierten MMRM.

eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; 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; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; sd: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des FKSI-15

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Lebensqualität gemessen anhand der Änderungen des FSKI-15 (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten über nahezu alle Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse. Für die Gesamtpopulation hatte sich für den Endpunkt für das MMRM kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt. Dagegen ergab die Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) zum FKSI-15 unter Verwendung einer MID von 4 Punkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR [95%-KI]: 0,802 [0,659; 0,975] 0,0269]; p=0,0269). Bei diesem Modell zeigten sich keine Hinweise auf Effektmodifikation einer Subgruppe mit der Behandlung (siehe Tabelle 4-86). In der ergänzenden Analyse, unter Verwendung einer MID von 5 Punkten (siehe Tabelle 4-90) ergaben sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation mit der Behandlung für die Variablen Alter und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, die nachfolgend erläutert werden.

Alter

Für den Endpunkt FKSI-15 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<65 Jahre; ≥65 Jahre; Interaktionstest: p=0,0427). In der Gruppe der Patienten im Alter von <65 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI): 0,994 [0,763; 1,295]). In der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre war der Effekt statistisch signifikant (HR [95%-KI): 0,652 [0,476; 0,892]) zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus, siehe nachfolgende Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-55, Abbildung 4-56).

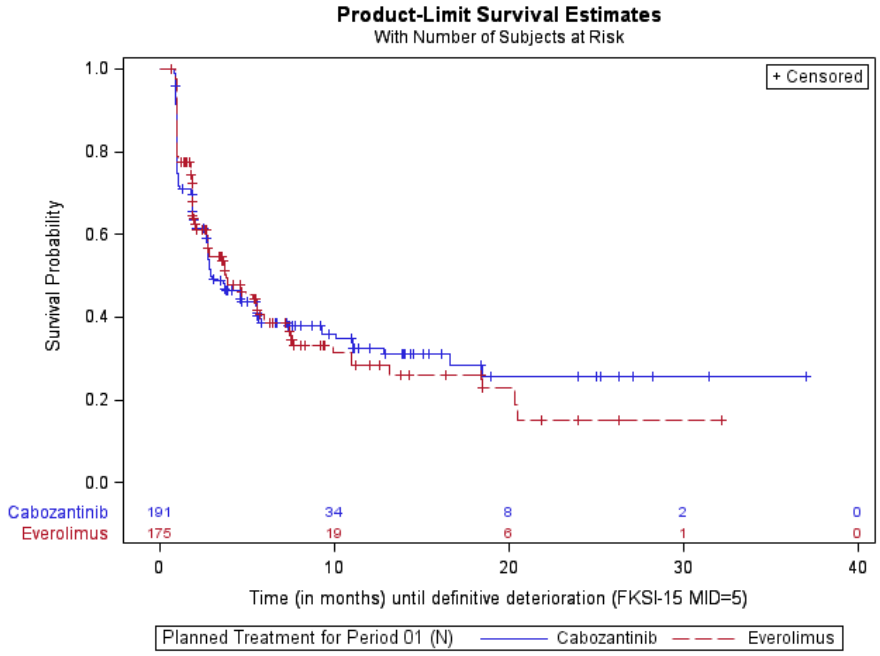


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter <65 Jahre

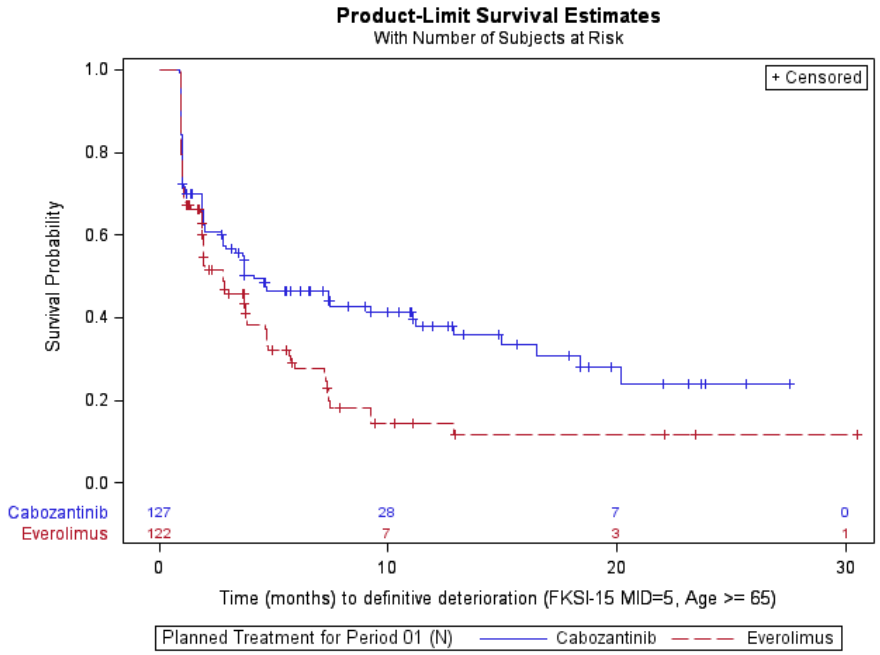


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Alter ≥65 Jahre

Anzahl der Organe mit Metastasen

Weiterhin ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥3; Interaktionstest: p=0,0451). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich in den Subgruppen der Patienten mit einem von Metastasen betroffenen Organ (HR [95%-KI]: 1,248 [0,768; 2,027]) und Patienten mit zwei von Metastasen betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 0,986 [0,675; 1,441]). In der Subgruppe der Patienten mit mindestens drei von Metastasen betroffenen Organen war der Effekt statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,693 [0,523; 0,917]) zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus, siehe nachfolgende Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-57, Abbildung 4-58, Abbildung 4-59).

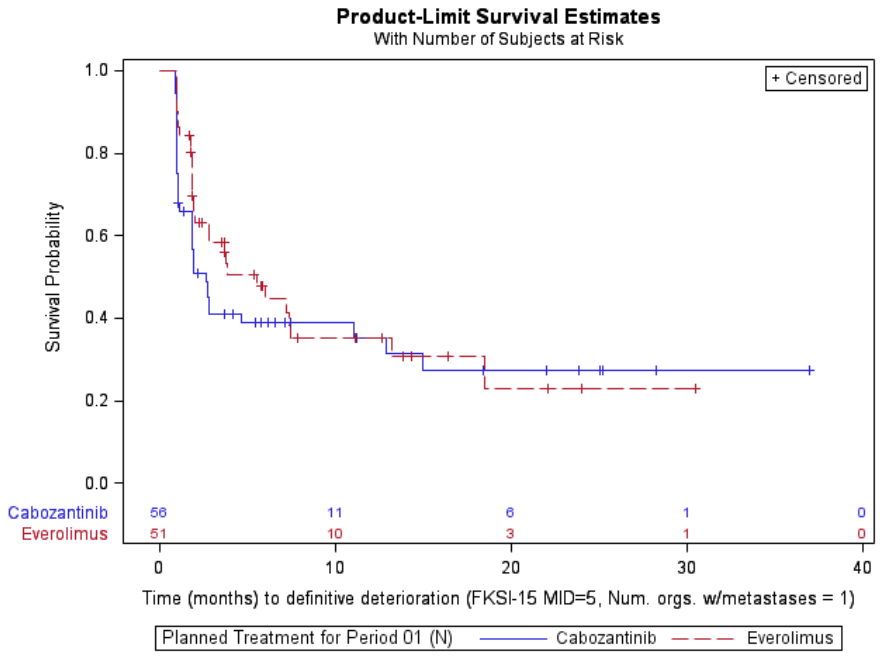


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =1

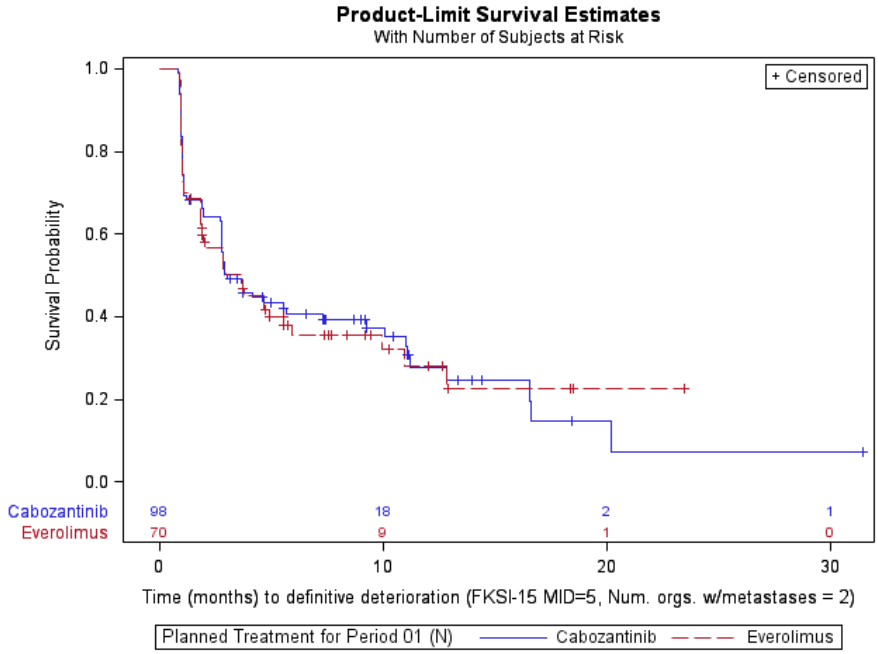


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen =2

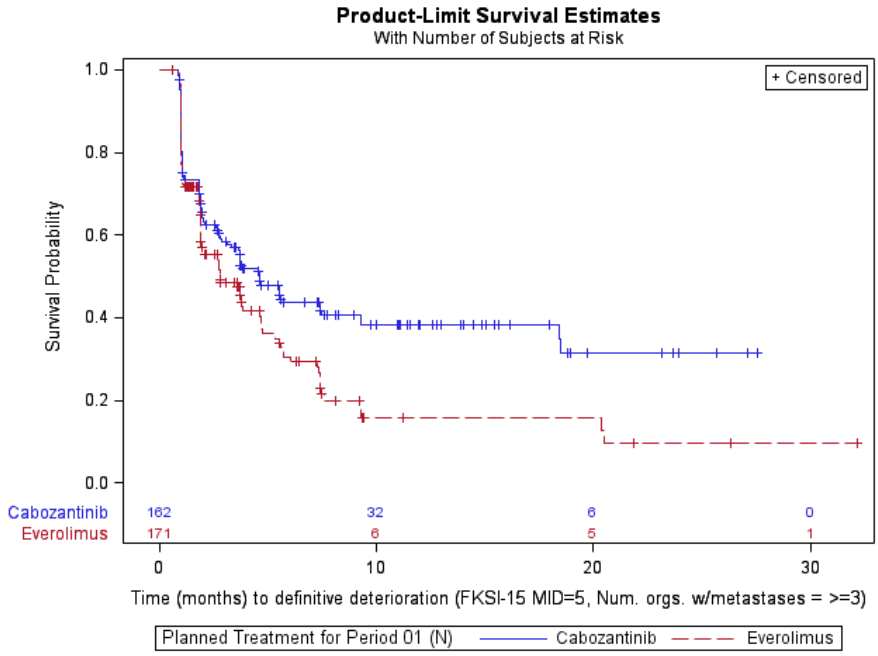


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15, MID=5 Punkte – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (ITT-Population), Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen ≥3

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

Die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen. Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 198 Todesfälle (60%) und im Everolimus-Arm 232 Todesfälle (71%) verzeichnet. Mit insgesamt 430 Todesfällen war somit die präspezifizierte Anzahl an Ereignissen für die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erreicht. Die Überlebensraten unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus betrugen 6 Monate nach Randomisierung 91% vs. 81%, 12 Monate danach 73% vs. 64%, 18 Monate danach 58% vs. 47%, 24 Monate danach 44% vs. 34%, und 30 Monate danach 35% vs. 25%. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 21,4 [18,6; 23,5] Monaten deutlich über der im Everolimus-Arm (17,1 [14,9; 18,9] Monate). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm weiterhin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 30% (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0002).

Die präspezifizierten Interaktionstests aus dem stratifizierten Cox-Modell zeigten Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Subgruppenmerkmale Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (<3 Monate vs. ≥3 Monate; p=0,0755) und Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥Median;

p=0,1288). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt.

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 zeigten sich Hinweise einer Effektmodifikation durch Geschlecht, Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥Median), Lungenmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden), 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 [0,58; 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.

Gesamtansprechrate

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

Im Cabozantinib-Arm erreichten 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 11 Patienten (3%) ein Ansprechen (Einstufung durch das IRC gemäß RECIST Version 1.1). In beiden Studienarmen war das Ansprechen maximal partiell. Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu zeigen war im Cabozantinib-Arm mehr als fünfmal höher als im Everolimus-Arm (RR [95%-KI]: 5,15 [2,75; 9,64]) und unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus wurde je Patient die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (Summe der Durchmesser aller Zielläsionen) gemessen. Hier zeigten 75% der Patienten unter Cabozantinib eine Verkleinerung der Läsionen, während dies nur bei 48% der Patienten unter Everolimus der Fall war.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Es zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation durch den ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. nicht-weiß), Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (<1 Jahr, ≥1 Jahr), Viszeralmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden), Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥Median), Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥3), Region (Pazifik-Asien, Europa, Südamerika und Nordamerika), Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) und 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.

Skelettassoziierte Ereignisse

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) mit einem SRE und im Everolimus-Arm 50 Patienten (15%) mit einem SRE verzeichnet. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE (HR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p=0,175).

Für die vier einzelnen Komponenten der SRE, pathologische Frakturen (HR [95%-KI]: 1,28 [0,65; 2,53]; p=0,470), Rückenmarkskompression (HR [95%-KI]: 0,50 [0,17; 1,45]; p=0,192), operativer Eingriff am Knochen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,47; 2,09]; p=0,99) und Knochenbestrahlung (HR [95%-KI]: 0,64 [0,41; 1,02]; p=0,058) zeigten die Ereigniszeitanalysen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus.

Im früheren Verlauf der Studie METEOR (Datenschnitt der ersten Interimanalyse) zeigte sich im Cabozantinib-Arm für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettassoziierten Ereignisses sowie in der Einzelkomponente Knochenbestrahlung sogar eine signifikante Reduktion des Risikos gegenüber Everolimus.

FKSI-DRS

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) war die aus dem MMRM geschätzte Änderung des FKSI-DRS gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -1,1104; sd=4,8064) geringer als unter Everolimus (LS mean: -1,5418; sd=4,6605). Mit anderen Worten war die Verschlechterung des Gesundheitszustands von Cabozantinib weniger ausgeprägt als unter Everolimus. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI]: 0,431 [0,149; 0,714]; p=0,003).

Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomatik anhand des FKSI-DRS zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MID=3; HR [95%-KI]: 0,673 [0,549; 0,826]; p=0,0001. Eine Sensitivitätsanalyse mit MID=4 bestätigte diesen Vorteil (HR [95%-KI]: 0,771 [0,624; 0,952], p=0,0157).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum FKSI-DRS (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtete Effekte und bestätigen somit den signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Es ergaben sich nur wenige Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation, die im Abschnitt 4.3.1.3.2.5 erläutert werden. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet.

EQ-VAS

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 war die geschätzte Änderung des EQ-VAS gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf dem MMRM, unter Cabozantinib (LS mean: -2,0255; sd=17,043) und unter Everolimus (LS mean: -1,8992; sd=16,202) vergleichbar. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,126 [-1,044; 0,791]; p=0,787). Die Behandlungen mit Cabozantinib und Everolimus haben somit, gemessen anhand der EQ-VAS, eine ähnlich geringe Auswirkung auf den Gesundheitszustand.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Änderung des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten zum Teil gegenläufige Effekte in den Subgruppen. Für die Gesamtpopulation hatte sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt. Im Abschnitt 4.3.1.3.2.6 werden diejenigen Subgruppenergebnisse näher beschrieben, bei denen sich Belege für eine Effektmodifikation gezeigt hatten und bei denen für mindestens eine der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz vorlag.

UE

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE beziehen sich auf den Datenschnitt der finalen Analyse vom 2. Oktober 2016 und beruhen auf der Safety-Population (bestehend aus allen Patienten, die im Rahmen der Studie behandelt wurden). Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Ergebnisse für SUE, UE von CTCAE-Grad ≥3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nachfolgend separat berichtet. Auswertungen jeglicher UE (alle UE) wurden in der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da bereits zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse in beiden Studienarmen 100% der Patienten mindestens ein UE hatten.

SUE

Bei 162 Patienten (49%) im Cabozantinib-Arm und 154 Patienten (48%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib-Arm mit 12,2 [10,1; 16,0] Monaten wesentlich länger als im Everolimus-Arm mit 8,3 [6,5; 12,9] Monaten. Unter Berücksichtung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,030). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Effektmodifikationen und bestätigen den Vorteil bei den SUE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

UE von CTCAE-Grad ≥3

Bei 267 Patienten (81%) im Cabozantinib-Arm und 222 Patienten (69%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE 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 Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,48], p=0,020). Aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt. In den durchgeführten Subgruppenanalysen ergab sich für das Subgruppenmerkmal Region (p=0,0185) und für Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (p=0,1000) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Diese Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet.

Therapieabbrüche aufgrund eines UE

Im Cabozantinib-Arm führte bei 91 Patienten (27%) und im Everolimus-Arm bei 95 Patienten (30%) ein UE zum Therapieabbruch. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, im Cabozantinib-Arm wesentlich länger als im Everolimus-Arm (25%-Perzentil: 10,4 Monate unter Cabozantinib vs 4,7 Monate unter Everolimus). Unter Berücksichtung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Therapieabbruchs aufgrund von UE um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]; p=0,009). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Effektmodifikationen und bestätigen den Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund UE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Zusatzanalysen für UE – Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In der Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für die Zeit bis zum ersten SUE (HR [95%-KI]: 0,80 [0,63; 1,00], p=0,052). Für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,47], p=0,023). Cabozantinib erreichte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Therapieabbruchs aufgrund von UE um 28% (0,72 [0,54; 0,98], p=0,036).

Spezifische UE von CTCAE-Grad ≥3

Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

PT „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Unter Cabozantinib hatten 44% (n=145) mindestens einmal das UE „PPE“, wobei bei 8,5% (n=28) aller Patienten das Ereignis CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 6% (n=19) mindestens einmal das UE „PPE“ und bei 1% (n=3) aller Patienten das Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines schweren „PPE“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 8,55 [2,59; 28,17], p<0,001). Dagegen zeigte sich dieser Nachteil auf der Ebene der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ nicht (HR [95%-KI]: 1,03 [0,86; 1,24], p=0,717).

PT „Diarrhoe“aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“

Unter Cabozantinib erfuhren 75% (n=249) mindestens einmal das UE Diarrhoe, wobei bei 13% (n=44) aller Patienten das Ereignis den Schweregrad 3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 30% (n=95) mindestens einmal das UE „Diarrhoe“ und bei 3% (n=8) aller Patienten das UE „Diarrhoe“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Diarrhoe“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 4,43 [2,07; 9,44]; p<0,001). In keinem der Behandlungsarme kam es zu lebensbedrohlicher Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥4.

PT „Hypertonie“ aus der SOC „Gefäßerkrankungen“

Unter Cabozantinib erfuhren 37% (n=123) mindestens einmal das UE „Hypertonie“, wobei bei 15% (n=51) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 8% (n=26) mindestens einmal das UE „Hypertonie“ und bei 4% (n=12) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm ergab sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Hypertonie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 4,08 [2,17; 7,67], p<0,001). „Hypertonie“ mit CTCAE-Grad ≥4 war in keinem Behandlungsarm zu verzeichnen.

PT „Anämie“aus der SOC „Erkrankungen des Blutes“

Unter Cabozantinib erfuhren 20% (n=67) mindestens einmal das UE „Anämie“, wobei bei 7% (n=22) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 40% (n=130) mindestens einmal das UE „Anämie“ und bei 17% (n=55) aller Patienten das UE „Anämie“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Anämie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 0,25 [0,15; 0,41], p<0,001). Dies zeigte sich ebenfalls auf der Ebene der SOC „Erkrankungen des Blutes“. Hier ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,50], p<0,001).

PT „Pneumonitis“ aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“

Unter Cabozantinib hatte kein Patient das UE „Pneumonitis“. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 11% (n=34) mindestens einmal das UE „Pneumonitis“ und bei 1,9% (n=6) aller Patienten erreichte das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Vergleich hatten - gemessen anhand des Peto-OR [95%-CI]: 0,13 [0,03; 0,65]; p=0,0127 - unter Cabozantinib statistisch signifikant weniger Patienten das UE „Pneumonitis“ vom Schweregrad CTCAE-Grad ≥3 (Hinweis: Da keine Ereignisse im Cabozantinib-Arm auftraten, war eine Time-to-Event-Analyse aus methodischen Gründen nicht durchführbar).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind Auswertungen des FKSI-19 und FKSI-15 jeweils anhand MMRM und Ereigniszeitanalysen durchgeführt worden. Alle hier beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse).

FKSI-19

Die Ergebnisse des MMRM zeigten eine signifikant höhere Verschlechterung des FKSI-19 Gesamtscores unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MWD [95%-KI]: -1,421 [-2,009; -0,832]; sd=9,631; p<0,001). Die Effektstärke, definiert als Quotient aus MWD und gepoolter Standardabweichung, ist mit -0,148 aber nicht klinisch bedeutsam (da der Absolutbetrag dieses Wertes nicht 0,5 übersteigt).

Eine *post hoc* durchgeführte Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) zum FKSI-19 unter Verwendung einer MID von 5 Punkten ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,923 [0,760; 1,120]; p=0,4162). In dieser Analyse war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] in den Behandlungsarmen vergleichbar (Cabozantinib 2,76 [1,87; 3,71] und Everolimus 2,79 [1,97; 3,78] Monate). Die Auswertungen des FKSI-19-Fragebogens zeigten somit eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Lebensqualität gemessen anhand der Änderungen des FSKI-19 (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten über nahezu alle Subgruppen hinweg gleichgerichtete Effekte. Es ergaben sich Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation, die im Abschnitt 4.3.1.3.1.8 erläutert werden. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet.

FKSI-15

Bezüglich des FKSI-15 war die aus dem MMRM geschätzte Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -2,3361; sd=7,5422) vergleichbar mit der unter Everolimus (LS mean: -2,2680; sd=7,6782). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus (MWD [95%-KI]: -0,068 [-0,529; 0,393]; sd=7,597; p=0,772).

Die Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15 zeigten hingegen Vorteile im Cabozantinib-Arm. Unter Verwendung einer MID von 4 Punkten war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] im Cabozantinib-Arm mit 3,68 [2,76; 4,63] Monaten deutlich länger als im Everolimus-Arm (2,79 [1,91; 3,71] Monate). Das Cox-Regressionsmodell zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,802 [0,659; 0,975]; p=0,0269). Das Risko einer Verschlechterung des FKSI-15 von mindestens 4 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert – ohne weitere Verbesserung um diesen Wert – ist demnach für Patienten unter Cabozantinib um 20% geringer als für Patienten unter Everolimus.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Lebensqualität gemessen anhand der Änderungen des FSKI-15 (Datenschnitt 2. Oktober 2016) zeigten über nahezu alle Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse. Im Abschnitt 4.3.1.3.2.8 werden diejenigen Subgruppenergebnisse näher beschrieben, bei denen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation ergaben und bei denen für mindestens eine der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz vorlag.

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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4.3.1.3.1.8.***

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.

4.3.2.2.2 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 4-96: 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 4-97: 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 4-98: 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 4.3.1.3.1.8.***

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 4-99: 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.8.***

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 Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) 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, Gesamtansprechrate, skelettassoziierte Ereignisse, FKSI-DRS, EQ-VAS), Zeit bis zum Auftreten eines UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-19 und FKSI-15) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die erste Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) war als Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert. Dieser Datenschnitt stellt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate die finalen Ergebnisse dar, weshalb zu späteren Datenschnitten keine Auswertungen möglich waren. Für alle anderen Endpunkte wurden Ergebnisse aus drei Datenschnitten (erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015, zweite Interimanalyse vom 31. Dezember 2015 und finale Analyse vom 2. Oktober 2016) herangezogen. Dabei zeigte die finale Auswertung sehr ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht. Für alle 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 Temsirolimus empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013; ESMO Guidelines Working Group et al., 2014; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive

Cancer Network (NCCN), 2017). 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 c-MET bzw. AXL aktiviert werden, eine wichtige Rolle zu spielen (Details siehe Modul 2 Abschnitt 2.1.2). Eine vermehrte Expression von AXL und c-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), 2017; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017).

Der MTKI Cabozantinib unterscheidet sich von den bereits zugelassenen Wirkstoffen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen, dadurch, dass er (neben anderen Tyrosinkinasen) gleichzeitig VEGFR, AXL und c-MET hemmt. Die erhöhte c-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; ESMO Guidelines Working Group et al., 2014; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017). In den kürzlich aktualisierten Leitlinien der NCCN sowie der EAU wird Cabozantinib (neben Nivolumab) bereits vor der europäischen Marktzulassung als eine gegenüber Everolimus zu bevorzugende Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach vorangegangener antiangiogener bzw. VEGFR-gerichteter Therapie empfohlen (European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017).

Gemäß dem am 30. Juni 2016 stattgefundenen Beratungsgespräch, einer weiteren Sitzung des G-BA am 20. September 2016 und einer nachfolgenden Sitzung am 20. Dezember 2016 hat der G-BA für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Everolimus oder Nivolumab

als zVT festgelegt(Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c). Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zVT Everolimus ab. Der Grund dafür ist, dass die direkt vergleichende Studie METEOR vorliegt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib gegenüber Everolimus vergleicht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Nivolumab vor.

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:

- **Mortalitätsendpunkt:**
  - Gesamtüberleben
- **Morbiditätsendpunkte:**
  - Progressionsfreies Überleben
  - Gesamtansprechrate
  - Skelettassoziierte Ereignisse (skeletal-related events, SRE)
  - Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index (FKSI)-disease-related symptoms (DRS)
  - Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe (EQ-VAS)
- **Unerwünschte Ereignisse:**
  - SUE
  - UE mit CTCAE Grad ≥3
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
  - Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von FKSI-19 und FKSI-15

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

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

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]** **Cabozantinib vs. Everolimus**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	HR: 0,70 [0,58; 0,85]	Gesamtmortalität Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Morbidität *Datenschnitt 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse, finale Analyse für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate)*		
Progressionsfreies Überleben (PITT-Population)	HR: 0,59 [0,46; 0,76]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesamtansprechrate (ITT-Population)	RR: 5,15 [2,75; 9,64] RR[e]: 0,19 [0,10; 0,36]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Skelettassoziierte Ereignisse *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur (ITT-Population)	HR: 1,28 [0,65; 2,53]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression (ITT-Population)	HR: 0,50 [0,17; 1,45]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen (ITT-Population)	HR: 1,00 [0,47; 2,09]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung (ITT-Population)	HR: 0,64 [0,41; 1,02]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik und Gesundheitszustand *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
Symptomatik anhand des FKSI-DRS (9-Item-Version): 3) Änderung gegenüber	3) MWD: 0,431 [0,149; 0,714]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen von

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]** **Cabozantinib vs. Everolimus**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
dem Baseline-Wert[a] 4) Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥3 Punkte[b] (ITT-Population)	(sd=4,755) Effektstärke: 0,091 4) HR: 0,673 [0,549; 0,826]	Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS: Änderung gegenüber dem Baseline-Wert (ITT-Population)	MWD -0,126 [-1,044; 0,791]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse *Datenschnitt 2. Oktober2016 (finale Analyse)*		
Zeit bis zum ersten SUE (Safety-Population)	HR: 0,78 [0,62; 0,98]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 (Safety-Population)	HR: 1,23 [1,03; 1,48] HR[e]: 0,81 [0,68; 0,97]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte (Safety-Population)	HR: 0,68 [0,51; 0,91]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität *Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse)*		
FKSI-19 Total Score: 3) Änderung gegenüber dem Baseline-Wert[a] 4) Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥5 Punkte[c] (ITT-Population)	3) MWD: -1,421 [-2,009; -0,832] (sd=9,631) Effektstärke: -0,148 4) HR: 0,923 [0,760; 1,120]	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]** **Cabozantinib vs. Everolimus**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
FKSI-15 (15-Item-Version): 3) Änderung gegenüber dem Ausgangswert[a] 4) Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥4 Punkte[d] (ITT-Population)	3) MWD: -0,068 [-0,529; 0,393] (sd=7,597) Effektstärke: -0,009 4) HR: 0,802 [0,659; 0,975]	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering

a: Effektstärke = MWD/gepoolte Standardabweichung (sd). Werte (Absolutbetrag) der Effektstärke ≥0,500 werden als klinisch bedeutsam erachtet (Sloan et al., 2005)

b: für den FKSI-DRS beträgt die validierte MID 2-3 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 3 Punkten gewertet.

c: für den FKSI-19 wurden 5 Punkte als konservative Schätzung der MID gewählt.

d: für den FKSI-15 beträgt die validierte MID 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Als Responsekriterium wurde eine MID von 4 Punkten gewertet.

e: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens .

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; FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index disease-related symptoms; HR: Hazard ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PITT: Primary endpoint intention-to-treat; RR: Relatives Risiko; sd: Standandabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschres Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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), 2017) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse aus dem finalen Datenschnitt (2. Oktober 2016) herangezogen. Nach Auswertung des finalen Datenschnitts wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 198 Todesfälle (60%) und im Everolimus-Arm 232 Todesfälle (71%) verzeichnet. Mit insgesamt 430 Todesfällen war somit die präspezifizierte Anzahl an Ereignissen für die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erreicht. Es zeigte sich unter der Behandlung mit Cabozantinib ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Everolimus (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0002; Analyse auf Basis der ITT-Population), d. h. das Risiko für Tod verminderte sich durch Cabozantinib um 30% gegenüber Everolimus. 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. 64%,

18 Monate danach 58% vs. 47%, 24 Monate danach 44% vs. 34%. und 30 Monate danach 35% vs. 25%. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 21,4 [18,6; 23,5] Monaten deutlich über der im Everolimus-Arm (17,1 [14,9; 18,9] Monate). Ein nomineller Überlebensvorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus zeigte sich bereits bei der ersten Interimanalyse (Datenschnitt 22. Mai 2015, HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,90]; p=0,006) und konnte bei der geplanten zweiten Interimanalyse (Datenschnitt 31. Dezember 2015, HR [95%-KI]: 0,67 [0,53; 0,83]; p=0,0003) bestätigt werden. 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), 2017) 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), 2017) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Gesamtansprechrate

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 Gesamtansprechrate operationalisiert. Die Gesamtansprechrate ist ein Maß für die Remission der Erkrankung.

Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate dar. Im Cabozantinib-Arm erreichten 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 11 Patienten (3%) ein Ansprechen (Einstufung durch das IRC gemäß RECIST Version 1.1). In beiden Studienarmen war das Ansprechen maximal partiell. Die Gesamtansprechrate 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. Darüber hinaus wurde je Patient die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (Summe der Durchmesser aller Zielläsionen) gemessen. Hier zeigten 75% der Patienten unter Cabozantinib eine Verkleinerung der Läsionen, während dies nur bei 48% der Patienten unter Everolimus der Fall war. 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 Gesamtansprechrate gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Skelettassoziierte Ereignisse

Ein Rezidiv des Nierenzellkarzinoms kann sich in allen Organen des Körpers entwickeln. In ungefähr einem Drittel aller Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, zeigten sich Knochenmetastasen. (Motzer et al., 2007; Motzer et al., 2008; Rini et al., 2010). Sie stellen die zweithäufigste Metastasenlokalisation beim Nierenzellkarzinom dar. Besonders die Knochenmetastasen weisen eine sehr hohe klinische Relevanz auf, da sie zum Teil mit starken Schmerzen, einer erhöhten Frakturrate und eingeschränkter Mobilität verbunden sind. Dadurch, dass die Symptomatik der Knochenmetastasen für den Patienten teilweise in Form starker Schmerzen direkt spürbar ist, können sie die Lebensqualität negativ beeinflussen und eine starke Belastung für den Patienten darstellen. Selbst eine Therapie der Knochenmetastasen zur Reduktion der Symptome oder zur Prävention vor drohenden Komplikationen durch Bestrahlung oder Medikamente, stellt für den Patienten eine zusätzliche Belastung dar. Die hohe klinische Relevanz der Knochenmetastasen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Nierenzellkarzinoms bedingt die Berücksichtigung des kombinierten Endpunkts Skelettassoziierte Ereignisse und seiner Einzelkomponenten bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 50 Patienten (15%) mit einem SRE verzeichnet. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das erste Auftreten eines SRE um 23%

(HR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p=0, 175) (Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017a).

Für die vier einzelnen Komponenten der SRE, pathologische Frakturen (HR [95%-KI]: 1,28 [0,65; 2,53]; p=0,470), Rückenmarkskompression (HR [95%-KI]: 0,50 [0,17; 1,45]; p=0,192), operativer Eingriff am Knochen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,47; 2,09]; p=0,99) und Knochenbestrahlung (HR [95%-KI]: 0,64 [0,41; 1,02]; p=0,058) zeigten die Ereigniszeitanalysen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus.

Im früheren Verlauf der Studie METEOR (Datenschnitt der ersten Interimanalyse) zeigte sich im Cabozantinib-Arm für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettassoziierten Ereignisses sowie in der Einzelkomponente Knochenbestrahlung sogar eine signifikante Reduktion des Risikos gegenüber Everolimus (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Im finalen Datenschnitt (2. Oktober 2016) waren beide Komponenten, begründet durch die längere Beobachtungszeit und die damit verbundene höhere Varianz der Effektmaße, nicht mehr statistisch signifikant. Tendenziell ist die Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis unter Cabozantinib länger als unter Everolimus.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt.

Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Knochenbestrahlung gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) kein Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

FKSI-DRS

Der Symptomfragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus den Lebensqualitätsfragebögen FKSI-19 bzw. FKSI-15 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus neun Fragen, welche die im Zusammenhang mit Nierenkrebs vorwiegend stehenden Symptome (Energiemangel, Erschöpfung, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen (Rothrock et al., 2013). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung über den Schweregrad seiner direkt spürbaren Symptome angibt. Beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al., 2008). Für den FKSI-DRS beträgt die validierte MID 2-3 Punkte (Cella et al., 2007).

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse) war die aus dem MMRM geschätzte Änderung des FKSI-DRS gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -1,1104; sd=4,8064) geringer als unter Everolimus (LS mean: -1,5418; sd=4,6605). Mit anderen Worten war die Verschlechterung des Gesundheitszustands von Cabozantinib

weniger ausgeprägt als unter Everolimus. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (MWD [95%-KI]: 0,431 [0,149; 0,714]; p=0,003) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Die Auswertung der finalen Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomatik anhand des FKSI-DRS zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MID=3; HR [95%-KI]: 0,673 [0,549; 0,826]; p=0,0001. Eine Sensitivitätsanalyse mit MID=4 bestätigte diesen Vorteil (HR [95%-KI]: 0,771 [0,624; 0,952], p=0,0157). Somit ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) durch die signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer definitiven Verschlechterung der Symptomatik gemessen anhand des FKSI-DRS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

EQ-VAS

Die EQ-VAS stellt ein generisches, quantitatives Maß für den Gesundheitszustand 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 einen vergleichbaren Gesundheitszustand unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

Zum Datenschnitt 2. Oktober 2016 war die geschätzte Änderung des EQ-VAS gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf dem MMRM, unter Cabozantinib (LS mean: -2,0255; sd=17,043) und unter Everolimus (LS mean: -1,8992; sd=16,202) vergleichbar. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,126 [-1,044; 0,791]; p=0,787). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Die Auswertung der finalen Analyse spiegelt die Ergebnisse der ersten und zweiten Interimanalysen wider. Somit ist gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-VAS ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

UE

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Safety-Population der finalen Analyse (Datenschnitt: 2. Oktober 2016). Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE

Bei 162 Patienten (49%) im Cabozantinib-Arm und 154 Patienten (48%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib-Arm mit 12,2 [10,1; 16,0] Monaten wesentlich länger als im Everolimus-Arm mit 8,3 [6,5; 12,9] Monaten. Unter Berücksichtung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,030). Die durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen den Vorteil bei den SUE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Es wurden keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen festgestellt. Somit ergibt sich durch die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines SUE gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

UE von CTCAE-Grad ≥3

Bei 267 Patienten (81%) im Cabozantinib-Arm und 222 Patienten (69%) im Everolimus-Arm trat mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥3 betrug im Cabozantinib-Arm 2,1 [1,60; 2,70] Monate und im Everolimus-Arm 3,6 [2,8; 4,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,48], p=0,020). Aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt.

Es wurden keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen festgestellt. 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), 2017) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Therapieabbrüche aufgrund eines UE

Im Cabozantinib-Arm führte bei 91 Patienten (27%) und im Everolimus-Arm bei 95 Patienten (30%) ein UE zum Therapieabbruch. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, im Cabozantinib-Arm wesentlich länger als im Everolimus-Arm (25%-Perzentil: 10,4 Monate unter Cabozantinib vs 4,7 Monate unter Everolimus). Unter Berücksichtung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines UE, welches zum Therapieabbruch führte, um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]; p=0,009). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Effektmodifikationen und bestätigen den Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund UE unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Somit ergibt sich durch die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte, gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

In den Auswertungen der ersten Interimanalyse (Datenschnitt 22. Mai 2015) hatten von den 63 Patienten im Cabozantinib-Arm, die die Therapie aufgrund eines UE abbrachen, 44 Patienten (70%) mindestens ein UE 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 UE abbrachen, hatten 55 Patienten (68%) mindestens ein UE von CTCAE-Grad ≥3 (n=50 von Grad 3-4 und n=5 von Grad 5). Da somit in beiden Behandlungsarmen ein hoher Patientenanteil (etwa zwei Drittel) mindestens ein schweres UE hatte, wurde der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund eines UE der Endpunktkategorie Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Spezifische UE von CTCAE-Grad ≥3

Spezifische UE sind solche UE, die für das Krankheitsbild typisch sind, im klinischen Entwicklungsprogramm der Wirkstoffe identifiziert wurden oder die deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und Datenschnitten aufweisen. Die klinische Kontrollierbarkeit der UE steht im Vordergrund einer jeden palliativen Therapie.

Vorwegnehmend sei angemerkt, dass im Cabozantinib-Arm sowohl die Symptomatik, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten gegenüber Everolimus nicht statistisch signifikant beeinflusst wird (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8). Dies unterstreicht die klinische Kontrollierbarkeit dieser spezifischen UE. Im Allgemeinen entsprechen die im Cabozantinib-Arm auftretenden UE grundsätzlich dem bekannten Nebenwirkungsprofil von gegen VEGFR gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitoren. Diese Substanzklasse wird schon viele Jahre in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt. Die langjährigen Erfahrungen mit VEGFR-Inhibitoren haben gezeigt, dass mögliche UE vor allem während der Behandlung auftreten und gut behandelbar sind (Verheul und Pinedo, 2007; Pessi et al., 2014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der spezifischen UE gesondert dargestellt. Da der Endpunkt UE von CTCAE-Grad ≥3 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird und die spezifischen UE von CTCAE-Grad ≥3 eine Teilmenge davon darstellen, werden die spezifischen UE von CTCAE-Grad ≥3 nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der Vollständigkeit halber werden diese aber im Folgenden dargestellt. Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

PT „palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Unter Cabozantinib hatten 44% (n=145) mindestens einmal das UE „PPE“, wobei bei 8,5% (n=28) aller Patienten das Ereignis CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 6% (n=19) mindestens einmal das UE „PPE“ und bei 1% (n=3) aller Patienten

das Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines schweren „PPE“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 8,55 [2,59; 28,17], p<0,001). Dagegen zeigte sich dieser Nachteil auf der Ebene der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ nicht (HR [95%-KI]: 1,03 [0,86; 1,24], p=0,717).

Das „PPE“ ist ein bekanntes UE unter antiangiogener Therapie. Es äußert sich in Hautläsionen und entzündlichen Veränderungen der Epidermis an mechanisch beanspruchten Stellen, wie sie sich sonst bei Traumata, Erfrierungen oder Verbrennungen finden (Sibaud et al., 2009). Die genaue Ursache ist unklar. Abzugrenzen ist diese Form des „PPE“ von einer chemotherapeutisch ausgelösten Form, die eine generelle exfoliative Desquamation und erosive Läsionen auslöst und eine eher toxische Pathogenese zeigt (Degen et al., 2010). Toxische Ursachen konnten für das TKI-induzierte „PPE“ nicht nachgewiesen werden (Jain et al., 2010; Lankheet, 2013). Dies ist von Bedeutung, da es die Effektivität einer adäquaten pflegerischen Prophylaxe für das TKI-induzierte „PPE“ unterstreicht. Obwohl das „PPE“ (CTCAE-Grad 3) mit starken schmerzhaften Hautveränderungen inklusive Abschuppung, Blasenbildung, Ödem oder Hyperkeratose verbunden sein kann, lassen sich durch einfache lokale Maßnahmen diese UE sehr gut behandeln. Hierzu gehören u. a. intensive Hand- und Fußpflege mit rückfettenden harnstoffhaltigen Substanzen, Reduzierung mechanischer Exposition durch Hornhautpflege, und lokale Schutzmaßnahmen, wie weiche, gutsitzende Schuhe. Neben dem Schweregrad wird auch die Inzidenz einer „PPE“ durch konsequente, möglichst bereits vor Therapiestart beginnende, einfache pflegerische Supportivmaßnahmen signifikant minimiert (Yang et al., 2008; Overkamp, 2015; Ren et al., 2015).

PT „Diarrhoe“aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“

Unter Cabozantinib erfuhren 75% (n=249) mindestens einmal das UE „Diarrhoe“, wobei bei 13% (n=44) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 30% (n=95) mindestens einmal das UE „Diarrhoe“ und bei 3% (n=8) aller Patienten das UE „Diarrhoe“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Diarrhoe“ von CTCAE-Grad ≥3 (HR [95%-KI]: 4,43 [2,07; 9,44]; p<0,001). In keinem der Behandlungsarme kam es zu lebensbedrohlicher „Diarrhoe“ mit CTCAE-Grad ≥4. Auch auf Ebene der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR [95%-KI]: 1,73 [1,46; 2,05], p <0,001).

Für die Diarrhoen ist die Pathogenese nicht endgültig geklärt. Neben ischämischen Schäden der Mucosa werden u. a. Blockaden von Tyrosinkinase-Rezeptoren, wie der Stammzellfaktor-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase; KIT) diskutiert, die unter anderem an der Motilitätsregulation des Darmes beteiligt sind (Frieling et al., 2009). Auch wenn die Einteilung nach CTCAE einen Überblick über den Schweregrad gibt, ist bei diesem UE zu berücksichtigen, dass die Auswirkung auf den Patient und dessen Lebensqualität nicht nur vom

Ausprägungsgrad, sondern auch in ganz besonderem Maße von begleitenden Symptomen, wie z. B. Krämpfen, Fieber, Malnutrition und Dehydratation abhängt und somit eine große individuelle Schwankungsbreite besteht. Dies bedeutet, dass ein Patient mit Diarrhoe CTCAE-Grad ≥3 ohne Begleitsymptomatik nicht unbedingt schwer beeinträchtigt sein muss. Dies äußert sich entsprechend in der nicht eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Darüber hinaus hat die gute Therapierbarkeit der Diarrhoe einen entscheidenden Einfluss auf die medizinische Relevanz dieses UE. Diarrhoen sind durch diätetische Maßnahmen gut kontrollierbar und ermöglichen somit, die Belastung des Patienten zu begrenzen.

Diätetisch lassen sich Diarrhoen mit geriebenen oxidierten Äpfeln oder auch mit Schokolade, die einen hohen Kakaoanteil enthält, therapieren. Nur bei Versagen dieser unkomplizierten Methoden ist eine medikamentöse Therapie mit Loperamid 4 mg Startdosis, weitergeführt mit 2 mg nach jedem Stuhlgang, angezeigt. Klar abzugrenzen ist die TKI-assoziierte Diarrhoe von einer immunvermittelten Colitis, wie sie unter einer Immuntherapie auftreten kann. Diarrhoen aufgrund von immunvermittelten Colitiden können auch noch bis zu zehn Wochen nach Abschluss der Therapie auftreten und erfordern sofortiges ärztliches Handeln inklusive einer medikamentösen Therapie mit Glukokortikoiden (Weber et al., 2012). Einfache unkomplizierte diätetische Maßnahmen führen bei einer immunvermittelten Colitis nicht zum Erfolg und bergen eher die Gefahr der schnellen Verschlechterung. Diarrhoen aufgrund von immunvermittelten Colitiden können, anders als bei den TKI-assoziierten Diarrhoen, durch Prophylaxe und entsprechende Patientenschulung weder in ihrer Frequenz noch in ihrer Ausprägung beeinflusst werden (Naidoo et al., 2015; Gautschi O).

Zusammenfassend können Cabozantinib-assoziierte Diarrhoen durch eine entsprechende Schulung des Patienten und durch einfache diätetische Maßnahmen (ggf. in Kombination mit Loperamid) erfolgreich kontrolliert und behandelt werden. Trotz des Risikos für das erstmalige Auftreten einer Diarrhoe unter Cabozantinib wurde keine erhöhte Therapieabbruchrate (sieheAbschnitt 4.3.1.3.1.7) beschrieben.

PT „Hypertonie“ aus der SOC „Gefäßerkrankungen“

Unter Cabozantinib erfuhren 37% (n=123) mindestens einmal das UE „Hypertonie“, wobei bei 15% (n=51) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 8% (n=26) mindestens einmal das UE „Hypertonie“ und bei 4% (n=12) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm ergab sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Hypertonie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 4,08 [2,17; 7,67], p<0,001). Auf der Ebene der SOC ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC „Gefäßerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 3,23 [2,36; 4,41], p<0,001). „Hypertonie“ mit CTCAE-Grad ≥4 war in keinem Behandlungsarm zu verzeichnen.

Es ist bekannt, dass eine VEGF-antagonisierende Therapie Hypertonie verursachen kann, auch wenn der genaue Mechanismus nicht vollständig geklärt ist (Pessi et al., 2014). Unter anderem ist an der Blutdruckregulation ein enges Zusammenspiel zwischen vasodilatativen (u. a. VEGF) und vasokonstriktiven Faktoren (u. a. Prostacyclin, Stickstoffmonoxid, Phosphoinositol-3-Kinase, Mitogen-aktivierte Proteinkinase) von entscheidender Bedeutung. Daher ist es verständlich, dass ein Eingriff in dieses System, über die Blockade der VEGF-Rezeptoren, auch den Blutdruck beeinflussen kann. In diesem Zusammenhang ist es wichtig festzuhalten, dass der im Cabozantinib-Arm auftretende vermehrte Bluthochdruck durch eine herkömmliche antihypertensive Therapie unkompliziert zu kontrollieren ist. Dies entspricht der Erfahrung, die mit herkömmlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren besteht. Durch einfache begleitende Maßnahmen, wie engmaschige Kontrollen des Blutdrucks, kann die Auswirkung auf den Blutdruck überwacht werden, ohne mögliche klinische Symptome abwarten zu müssen. Damit ist ein schnelles therapeutisches Handeln gewährleistet. Ebenfalls ist anzumerken, dass trotz vermehrt auftretender Hypertonie-Ereignisse im Cabozantinib-Arm sind die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8). Trotz des Risikos für das erstmalige Auftreten einer Hypertonie unter Cabozantinib wurde keine erhöhte Therapieabbruchrate (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7) beschrieben.

PT „Anämie“aus der SOC „Erkrankungen des Blutes“

Unter Cabozantinib erfuhren 20% (n=67) mindestens einmal das UE „Anämie“, wobei bei 7% (n=22) aller Patienten das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3 erreichte. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 40% (n=130) mindestens einmal das UE „Anämie“ und bei 17% (n=55) aller Patienten das UE „Anämie“ mit CTCAE-Grad ≥3. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Anämie“ (CTCAE-Grad ≥3) (HR [95%-KI]: 0,25 [0,15; 0,41], p<0,001). Dies zeigte sich ebenfalls auf der Ebene der SOC „Erkrankungen des Blutes“. Hier ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE mit der SOC (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,50], p<0,001).

„Anämie“ von CTCAE-Grad 3 entspricht einer Hämoglobinkonzentration von <8g/dl. Diese Konzentration bedingt nicht nur Symptome wie Müdigkeit, Schwäche und Leistungseinbruch sondern durch die zusätzliche Belastung des Herzkreislaufsystems können sich entsprechende Begleiterkrankungen massiv verschlechtern. Es besteht ein erheblicher negativer Einfluss auf den Allgemeinzustand des Patienten. Eine direkte therapeutische Intervention inklusive Bluttransfusionen ist angezeigt. Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Minimierung einer therapiebedingten Anämie sind nicht hinreichend untersucht. Somit ist es wichtig, das Risiko für das Auftreten des UE „Anämie“ möglichst zu verringern, wie es unter der Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus gegeben ist.

PT „Pneumonitis“ aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“

Unter Cabozantinib hatte kein Patient das UE „Pneumonitis“. Unter Everolimus zeigte sich hingegen bei 11% (n=34) mindestens einmal das UE „Pneumonitis“ und bei 1,9% (n=6) aller Patienten erreichte das Ereignis den CTCAE-Grad ≥3. Im Vergleich hatten - gemessen anhand des Peto-OR [95%-CI]: 0,13 [0,03; 0,65]; p=0,0127 - unter Cabozantinib statistisch signifikant weniger Patienten das UE „Pneumonitis“ vom Schweregrad CTCAE-Grad ≥3 (Hinweis: Da keine Ereignisse im Cabozantinib-Arm auftraten, war eine Time-to-Event-Analyse aus methodischen Gründen nicht durchführbar).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Kontrolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik 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 u. a. den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität darstellen (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der METEOR-Studie an der Skala des für RCC spezifischen Fragebogens FKSI-19 gemessen und in der ITT-Population ausgewertet. Die Fragebögen waren vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen. Analysen zum FKSI-15 wurden *post hoc* auf den in der Studie erhobenen Daten des FKSI-19 durchgeführt. Für beide Skalen wurden MMRM und Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) berechnet. Die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse).

FKSI-19 und FKSI-15

Die Ergebnisse des MMRM zeigten eine signifikant höhere Verschlechterung des FKSI-19 Gesamtscores unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (MWD [95%-KI]: -1,421 [-2,009; -0,832]; sd=9,631). Die Effektstärke, definiert als Quotient aus MWD und gepoolter Standardabweichung, ist mit -0,148 aber nicht klinisch bedeutsam (da der Absolutbetrag dieses Wertes nicht 0,5 übersteigt).

Eine *post hoc* durchgeführte Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) zum FKSI-19 unter Verwendung einer MID von 5 Punkten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,923 [0,760; 1,120]; p=0,4162). In dieser Analyse war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] in den Behandlungsarmen vergleichbar (Cabozantinib 2,76 [1,87; 3,71] und Everolimus 2,79 [1,97; 3,78] Monate). Die Auswertungen des FKSI-19-Fragebogens zeigten somit eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

Somit ist gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) aufgrund der vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-19 Total Score, zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

Bezüglich des FKSI-15 war die aus dem MMRM geschätzte Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Cabozantinib (LS mean: -2,3361; sd=7,5422) vergleichbar mit der unter Everolimus (LS mean: -2,2680; sd=7,6782). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus (MWD [95%-KI]: -0,068 [-0,529; 0,393]; sd=7,597; p=0,772).

Die Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15 zeigten hingegen Vorteile im Cabozantinib-Arm. Unter Verwendung einer MID von 4 Punkten war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] im Cabozantinib-Arm mit 3,68 [2,76; 4,63] Monaten deutlich länger als im Everolimus-Arm (2,79 [1,91; 3,71] Monate). Das Cox-Regressionsmodell zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,802 [0,659; 0,975]; p=0,0269). Das Risko einer Verschlechterung des FKSI-15 von mindestens 4 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert - ohne weitere Verbesserung um diesen Wert - ist demnach für Patienten unter Cabozantinib um 20% geringer als für Patienten unter Everolimus. Somit liegt gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 5) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) aufgrund der signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-15, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor.

Gesamtfazit des Zusatznutzens

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

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

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Keine Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich		
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome	Progressionsfreies Überleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich Gesamtansprechrate Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich		
		Skelettassoziierte Ereignisse: – Zeit bis zum ersten Auftreten einer pathologischen Fraktur – Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression – Zeit bis zum ersten Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen – Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knochenbestrahlung Zusatznutzen nicht belegt	
	Symptomatik anhand des FKSI-DRS: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich		
		Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS: Zusatznutzen nicht belegt	

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Keine Effekte	Negative Effekte
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen	Zeit bis zum ersten SUE: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering		Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥3: Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib, Ausmaß: gering
Gesundheits-bezogene Lebensqualität		FKSI-19: Zusatznutzen nicht belegt	
	FKSI-15: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering		
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; 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; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

In der Gesamtschau ergeben sich sieben positive und ein negativer Effekt von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. In sechs Endpunkten gab es weder einen Vor- noch einen Nachteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus (Tabelle 4-M).

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), 2017) 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. Bei den Endpunkten Gesamtansprechen und Symptomatik anhand des FKSI-DRS ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Für die Einzelkomponenten der skelettassoziierten Ereignisse (pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, operativer Eingriff am Knochen und Knochenbestrahlung) und den Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS zeigte Cabozantinib keinen Nachteil gegenüber Everolimus.

Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, die Einzelkomponenten der skelettassoziierten Ereignisse sowie die Erfassung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands durch FKSI-DRS und EQ-VAS 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 UE von CTCAE-Grad ≥3 ist Cabozantinib nachteilig gegenüber Everolimus. Aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt. Trotzdem zeigt sich kein höheres Risiko von Therapieabbrüchen im Cabozantinib-Arm. Ganz im Gegenteil, für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund UE und SUE liegt jeweils ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Darüber hinaus geht das Auftreten schwerer Nebenwirkungen nicht mit einer Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.8), welche in beiden Studienarmen vergleichbar sind. Bei der Auswertung des FKSI-15 ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 3) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017) sogar ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Das spricht dafür, dass die unter Cabozantinib auftretenden UE weder den Allgemeinzustand, noch das Wohlbefinden und 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. Dieser begründet sich auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der Abschwächung bzw. langfristigen Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen sowie der Verringerung von SUE. Die spezifischen UE, die unter Cabozantinib auftreten, sind für VEGFR-TKI bekannt und durch präventive und/oder therapeutische Maßnahmen sehr gut kontrollierbar. Dies unterstreicht auch die gleichbleibende gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Everolimus bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 antiangiogener bzw. VEGFR-

gerichteter Therapie empfehlen(European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017).

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 4-100: 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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und 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 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

---

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

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).

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	• Studienpublikationen (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016), • Studienbericht (Exelixis International (UK) Ltd., 2015a) • Studienbericht Addendum (Exelixis International (UK) Ltd., 2016) • Studienbericht Addendum II (Exelixis International (UK) Ltd., 2017a) • Studienprotokoll (Exelixis International (UK) Ltd., 2014) • Statistischer Analyseplan (Exelixis International (UK) Ltd., 2015b) • Zusatzanalysen (Exelixis International (UK) Ltd., 2017b) • Studienregistereinträge (ICTRP Search Portal, 2016; ClinicalTrials.gov, 2017; EU-CTR, 2017; PharmNetBund, 2017)

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] Anota, A., Hamidou, Z., Paget-Bailly, S., et al. 2015. Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation,* 24**,** 5-18.

[2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Stand: April 2017. Verfügbar:

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-l_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf [Aufgerufen am 03.08.2017].

[3] 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.

[4] Bundesministerium der Justiz (BMJ). 2017. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV),Stand: 04.05.2017. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf [Aufgerufen am 29.08.2017].

[5] Butt, Z., Peipert, J., Webster, K., et al. 2013. General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Cancer,* 119**,** 429-37.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] ClinicalTrials.gov. 2017. A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma. . Verfügbar: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747 [Aufgerufen am 01.08.2017].

[13] 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.

[14] Degen, A., Alter, M., Schenck, F., et al. 2010. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG,* 8**,** 652-61.

[15] 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 17.07.2017].

[16] Ebos, J. M. & Kerbel, R. S. 2011. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nature reviews. Clinical oncology,* 8**,** 210-21.

[17] 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.

[18] ESMO Guidelines Working Group, Escudier, B., Porta, C., et al. 2014. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO,* 25 Suppl 3**,** iii49-56.

[19] EU-CTR. 2017. 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 01.08.2017].

[20] European Association of Urology (EAU). 2017. Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma.

[21] 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 03.08.2017].

[22] 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 03.08.2017].

[23] 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 03.08.2017].

[24] 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).

[25] 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).

[26] 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).

[27] Exelixis International (UK) Ltd. 2016. 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).

[28] Exelixis International (UK) Ltd. 2017a. Clinical Study Report Addendum II 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).

[29] Exelixis International (UK) Ltd. 2017b. 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).

[30] Frieling, T., Heise, J. & Wassilew, S. W. 2009. Multiple Konolonulzera mit Perforationen und Tod nach der Behandlung eines malignen Melanoms mit Sorafenib. *Deutsche Medizinische Wochenschrift,* 134**,** 1464-1466.

[31] Gautschi O, B. C., Criblez D, Odermatt U, Fischli S, Schwizer B, Aebi S, 2016. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. *Swiss Medical Forum,* 16(40):836–841.

[32] 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 03.08.2017].

[33] 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.

[34] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. Beratungsanforderung 2016-B-059, Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Hier: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion.

[35] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie , Beratungsanforderung 2015-B-059, Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

[36] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 20. Januar 2017. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf [Aufgerufen am 03.08.2017].

[37] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017b. 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20_AM-RL-XII_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf [Aufgerufen am 29.08.2017].

[38] 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.

[39] Gustafsson, A., Martuszewska, 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.

[40] 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.

[41] ICTRP Search Portal. 2016. 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 01.08.2017].

[42] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A16-69, Version 1.0, Stand: 30.01.2017 Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1731/2016-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-263.pdf [Aufgerufen am 03.08.2017].

[43] 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 03.08.2017].

[44] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Aufgerufen am 03.08.2017].

[45] iomedico AG 2015. Tumour registry advanced renal cell carcinoma RCC registry fifteenth interim report - 05/2015. 1-105.

[46] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: September 2016 Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 31.07.2017].

[47] Jain, L., Gardner, E. R., Figg, W. D., et al. 2010. Lack of association between excretion of sorafenib in sweat and hand-foot skin reaction. *Pharmacotherapy,* 30**,** 52-6.

[48] Kaiser, K., Beaumont, J. L., Webster, K., et al. 2015. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-antiangiogenesis subscale. *Cancer medicine,* 4**,** 690-8.

[49] Lankheet, A. G. 2013. *Bioanalysis and clinical pharmacology of tyrosine kinase inhibitors*.

[50] Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., et al. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer,* 47**,** 207-14.

[51] 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.

[52] 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.

[53] Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., et al. 2007. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine,* 356**,** 115-24.

[54] Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., et al. 2008. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet,* 372**,** 449-56.

[55] Motzer, R. J., Hutson, T. E., Cella, D., et al. 2013. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine,* 369**,** 722-31.
[56] Naidoo, J., Page, D. B., Li, B. T., et al. 2015. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO,* 26**,** 2375-91.
[57] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, Version 2.,Stand: Oktober 2016.
[58] Novartis Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Everolimus (Afinitor®) 2,5/5/10 mg Tabletten. Stand: Mai 2017. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 18.07.2017].
[59] Overkamp, F. 2015. Herausforderungen zielgerichteter Substanzen an die onkologische Supportivtherapie. *Der Onkologe,* 21**,** 297-304.
[60] Pan, X., Huang, H., Huang, Y., et al. 2015. Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and health-related quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urologic oncology,* 33**,** 268 e9-15.
[61] Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist,* 13 Suppl 2**,** 19-21.
[62] 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.
[63] Pessi, M. A., Zilembo, N., Haspinger, E. R., et al. 2014. Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology,* 90**,** 165-79.
[64] 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.
[65] PharmNetBund. 2017. 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 01.08.2017].
[66] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine,* 33**,** 337-43.
[67] 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.
[68] 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.
[69] Ren, Z., Zhu, K., Kang, H., et al. 2015. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 33**,** 894-900.
[70] Rini, B. I., Halabi, S., Rosenberg, J. E., et al. 2010. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic

Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 28**,** 2137-43.

[71] 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.

[72] 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.

[73] Sennino, B. & McDonald, D. M. 2012. Controlling escape from angiogenesis inhibitors. *Nature reviews. Cancer,* 12**,** 699-709.

[74] 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.

[75] Sibaud, V., Delord, J. P. & Chevreau, C. 2009. Sorafenib-induced hand-foot skin reaction: a Koebner phenomenon? *Targeted oncology,* 4**,** 307-10.

[76] Sloan, J. A., Cella, D. & Hays, R. D. 2005. Clinical significance of patient-reported questionnaire data: another step toward consensus. *Journal of clinical epidemiology,* 58**,** 1217-9.

[77] 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 03.08.2017].

[78] Verheul, H. M. & Pinedo, H. M. 2007. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nature reviews. Cancer,* 7**,** 475-85.

[79] Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer,* 106**,** 494-504.

[80] Weber, J. S., Kahler, K. C. & Hauschild, A. 2012. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 30**,** 2691-7.

[81] 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.

[82] Yang, C. H., Lin, W. C., Chuang, C. K., et al. 2008. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *The British journal of dermatology,* 158**,** 592-6.

[83] 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) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	19. Juli 2017
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al., 2006)[18]

#	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.	243.391
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	28.838
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	50.042
4	exp Kidney Neoplasms/	68.094
5	1 or 2 or 3 or 4	249.489
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	492
7	cabometyx.mp.	3
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	849217-68-1.rn.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	492
11	randomi#ed controlled trial.pt.[18]	469.750
12	randomi#ed.mp.[18]	772.366
13	placebo.mp.	197.860
14	11 or 12 or 13	827.227
15	5 and 10 and 14	25

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	19. Juli 2017
Zeitsegment	1947 to 18.07.2017
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al., 2006)

#	**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.	350.712
2	exp kidney carcinoma/	59.746
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	65.313
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/	120.929
5	1 or 2 or 3 or 4	360.858
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	2.109
7	cabometyx.mp.	23
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
9	849217-68-1.rn.	1.567
10	6 or 7 or 8 or 9	2.109
11	(random$ or double-blind$).tw.	1.279.468
12	placebo$.mp.	405.543
13	11 or 12	1.475.352
14	5 and 10 and 13	183

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	19. Juli 2017
Zeitsegment	June 2017
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.	9.192
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	476
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	1.591
4	exp Kidney Neoplasms/	656
5	1 or 2 or 3 or 4	9.271
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	110
7	cabometyx.mp.	1
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	6 or 7 or 8	110
10	5 and 9	41

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), 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	17. Juli 2017
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
Treffer	13

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17. Juli 2017
Suchstrategie	renal cell carcinoma OR kidney carcinoma OR urinary cancer [Condition] AND cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184 [Intervention]; ALL [Recruitment status]
Treffer	30

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17. Juli 2017
Suchstrategie	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184
Treffer	13

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	17. Juli 2017
Suchstrategie	((((((((ASUINN="cabozantinib"? OR ASUSUPPCCODE="cabozantinib"? OR ASUODESCNAME="cabozantinib"?) OR (MEDPROD:MPCODE="cabozantinib"? OR MEDPROD:MPNAME="cabozantinib"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="cabozantinib"?)) OR FT=cabozantinib?) OR (ASUINN="XL184"? OR ASUSUPPCCODE="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="cabometyx"? OR MEDPROD:MPNAME="cabometyx"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="cabometyx"?)) OR FT=cabometyx?
Treffer	6

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 wurden von den im Volltext gesichteten Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien folgende Artikel ausgeschlossen:

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Boegemann, M. 2017. Cabozantinib als neue Option beim mit TKI vortherapierten Nierenzellkarzinom: Finale Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie (METEOR). Onkologe, 23(4): 311-313	Nicht E6: falscher Publikationstyp
2	Grassi, P.; Verzoni, E.; Mennitto, A.Procopio, G.. 2016. Cabozantinib in advanced renal cell carcinoma: a METEOR impact on clinical practice. Translational andrology and urology, 5(6): 974-976	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 58 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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619	Nicht E2: falsche Intervention
[2]	NCT01688999	Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. 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. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[4]	NCT02071862	Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862	Nicht E2: falsche Intervention
[5]	NCT02293980	A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980	Nicht E5: falscher Studientyp
[6]	NCT02496208	Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208	Nicht E5: falscher Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[7]	NCT02761057	Cabozantinib-S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
[8]	NCT02867592	Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
[9]	NCT03141177	A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib or Nivolumab and Ipilimumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[10]	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822	Nicht E5: falscher Studientyp
[11]	NCT03170960	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960	Nicht E5: falscher Studientyp
[12]	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587	Nicht E5: falscher Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
WHO-ICTRP			
[13]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[14]	ISRCTN25859465	An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25859465	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[15]	NCT00215605	Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215605	Nicht E5: falscher Studientyp
[16]	NCT00596648	A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00596648	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[17]	NCT00704730	Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[18]	NCT00940225	Study of Cabozantinib (XL184) in Adults With Advanced Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940225	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
[19]	NCT01100619	A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619	Nicht E2: falsche Intervention
[20]	NCT01347788	Cabozantinib (XL184) in Men With Castrate-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347788	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[21]	NCT01688999	Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688999	Nicht E5: falscher Studientyp
[22]	NCT01703065	Cabozantinib in Treating Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703065	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[23]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708954	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[24]	NCT01709435	Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709435	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
[25]	NCT01716715	Cabozantinib or Paclitaxel in Treating Patients With Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716715	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[26]	NCT01811212	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811212	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[27]	NCT01812668	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Hormone-Resistant Metastatic Prostate Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812668	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[28]	NCT01835158	Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[29]	NCT01866410	Cabozantinib-S-Malate and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866410	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[30]	NCT01935934	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01935934	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[31]	NCT01954745	A Phase II Study of Cabozantinib (XL-184) Monotherapy in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma After Progression on First or Second Line Systemic Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954745	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[32]	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[33]	NCT02293980	A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980	Nicht E5: falscher Studientyp
[34]	NCT02315430	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Recurrent or Progressive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315430	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[35]	NCT02496208	Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208	Nicht E5: falscher Studientyp
[36]	NCT02761057	Cabozantinib-S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[37]	NCT02867592	Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
[38]	NCT03141177	A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib or Nivolumab and Ipilimumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[39]	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822	Nicht E5: falscher Studientyp
[40]	NCT03170960	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960	Nicht E5: falscher Studientyp
[41]	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587	Nicht E5: falscher Studientyp
EU-CTR			
[42]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[43]	2009-012964-14	A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[44]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[45]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[46]	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 doxoru.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[47]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[48]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[49]	2014-000501-13	Phase II study of cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who progressed during neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy with imatinib and sunitinib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000501-13	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[50]	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 Advan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22	Nicht E2: falsche Intervention
[51]	2015-003249-25	An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[52]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13	Nicht E2: falsche Intervention
[53]	2016-002778-11	A Randomized, Double-blind, Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg QD) in Renal Cell Car.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11	Nicht E2: falsche Intervention
PharmNet.Bund			
[54]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[55]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[56]	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 +/- ifosfamide following surgery or in metastatic first line treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[57]	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: 17.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[58]	2014-000501-13	Phase II study of cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who progressed during neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy with imatinib and sunitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2017]. 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 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METEOR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue 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	Einschlusskriterien: 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: 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 Tumorläsionen. b) Es durften höchstens sechs Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen letzter Dosis der Vortherapie und Randomisierung liegen. 5. Patienten durften nur UE, 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 ≥70%. 8. Ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion, basierend darauf, dass alle Kriterien zu folgenden Laborparametern im Zeitraum der letzten zehn Tage vor Randomisierung erfüllt waren: a) Absolute Neutrophilenzahl ≥1500/mm³ (≥1,5 GI/l). b) Thrombozytenzahl ≥100.000/mm³ (≥100 GI/l). c) Hämoglobinwert von ≥9,0 g/dl (≥90 g/l). d) Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) <3-faches des oberen Normwertes. e) Bilirubin Gesamtwert ≤1,5-faches des oberen Normbereichs, ≤3,0 mg/dl (≤51,3 µmol/l) für Patienten mit Gilbert-Syndrom. f) Serumnüchterntriglyzeride ≤2,5-faches des oberen Normalwertes und Gesamtcholesterin ≤300 mg/dl. Lipidsenkende Therapie war erlaubt. g) HbA1c ≤8%. Für Patienten mit Erkrankungen, die die Interpretation des HbA1c beeinflussen (z. B. Hämoglobin-Defekte), sollte die Nüchternglukose bei ≤160 mg/dl liegen. h) Serumkreatinin ≤2,0-faches des oberen Normalwertes oder geschätzter Kreatinin-Clearence (gemessen mit Cockcroft-Gault Formel) ≥30 ml/min. i) Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis (UPCR) ≤1 mg/mg; (≤113,2 mg/mmol) Kreatinin oder 24-Stunden Urin-Protein <1g. 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 akzeptierte Verhütungsmethoden zu benutzen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(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. 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. Ausschlusskriterien: 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 Strahlentherapie 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 der Randomisierung. Patienten mussten zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt der Randomisierung neurologisch asymptomatisch gewesen sein und durften nicht unter einer Kortikosteroidtherapie gestanden haben. 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. 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. 8. Patienten mit zwischenzeitlich auftretender oder vor kurzem vorliegender, unkontrollierter, bedeutender Krankheit, die folgende Bedingungen erfüllt, jedoch nicht auf diese Bedingungen beschränkt ist: a. Herz-Kreislauferkrankungen: 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 ischämische oder thromboembolische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) im Zeitraum der letzten sechs Monate vor der Randomisierung. b. Magen-Darm-Störungen einschließlich derer, die mit einem hohen Risiko für Perforation oder Fistelbildung assoziiert sind: 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. 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. 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. d. Kavitierende pulmonale Läsionen oder bekannte endobronchiale Krankheitsmanifestierung e. Invasive Läsionen der wesentlichen pulmonalen Blutgefäße f. Andere klinisch relevante Störungen: 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. ii. Ernste, nicht heilende Wunden/ Geschwüre/Knochenbrüche iii. Malabsorbtions-Syndrom iv. Nicht kompensierte/symptomatische Hypothyreose v. Moderate und schwere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Leberinsuffizienz (Child-Pugh B oder C) vi. Bedarf einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse vii. Vorangegangene Organtransplantation 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. 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. 11. Schwangere oder stillende Frauen. 12. Unfähigkeit, Tabletten oder Kapseln zu schlucken. 13. Zuvor diagnostizierte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber der Komponenten der Studienmedikation. 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 173 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): 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)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierte Phase: Cabozantinib-Arm: 60 mg Cabozantinib, einmal täglich, oral Everolimus-Arm:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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	Primärer Endpunkt: • 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. Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) Weitere Endpunkte: • 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	Protokolländerungen 1.0 vom 17.04.2014: • Hinzufügen einer Erhaltungsphase zur Behandlungsphase, wenn genügend Daten erhoben, um Endpunkte adäquat erheben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu können. • 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?	Die Fallzahl wurde für die Endpunkte PFS und OS separat bestimmt: Fallzahlbestimmung für PFS: 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. Fallzahlbestimmung für OS: 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. 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. Todesfälle) innerhalb der geplanten Studiendauer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu beobachten. 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.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Angabe zu Interimanalysen gemäß statistischen Analyseplans (SAP v3): 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. Aufgrund der starken Tendenz eines Vorteils des Gesamtüberlebens im Cabozantinib-Arm erfolgte im August 2015 im Einvernehmen von Exelixis und den Zulassungsbehörden (FDA/EMA) die Entscheidung eine zweite Interimanalyse für Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 31. Dezember 2015 durchzuführen. Dies bedeutete 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 blieb durch die Anwendung der alpha spending Funktion auch für die zusätzliche Interimanalyse aufrechterhalten.
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)	Stratifizierte Randomisierung nach den Faktoren • Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF). Prognostische Kriterien gemäß Version 2004 (für vortherapierte Patienten) waren: ○ 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?	a) nein b) nein c) nein Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines UE jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Progressionsfreies Überleben (PFS): 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. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachdem welches Ereignis zuerst auftrat). Dauer des PFS [Monate] = (frühestes Datum von Tod, Progress oder Zensierung – Datum Randomisierung +1)/30,4375 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 PFS wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das ebenfalls hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert war, durchgeführt. Die Ablehnung der Nullhypothese sowie die Inferenz, dass das PFS 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. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen ITT-Population (alle randomisierten Patienten) war geplant. Gesamtüberleben (OS): Die primäre Analyse des Endpunkts OS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dies sind alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Dauer Gesamtüberleben = (Datum Tod oder Zensierung – Datum Randomisierung) +1 Die Dauer des OS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem letzten Zeitpunkt zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert wurde, rechtszensiert. 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). 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. Der Überlebensstatus der Patienten wurde zu allen geplanten Visiten und nach der Post-Treatment-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der PITT-Population (die ersten 375 Patienten, die randomisiert wurden) war geplant. Gesamtansprechrate (ORR): Die Gesamtansprechrate 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. In die Berechnung des besten Ansprechens wurden ausschließlich Tumorbewertungen, die vor der Zensierung eines Patienten entsprechend der Analyse des PFS 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. Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der ORR zwischen den Studienarmen wurde anhand eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,01 durchgeführt. Für den Punktschätzer des ORR 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Endpunkte OS und PFS wurden die Cox-Regressionsmodelle bezüglich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung adjustiert. Für die Endpunkte OS, PFS und ORR wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Faktoren durchgeführt: • 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
		(günstig (0) vs. intermediär (1) vs. schlecht (2-3)) • 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. ≥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) Schließlich wurden (ebenfalls bezüglich der Endpunkte OS, PFS und ORR) die Subgruppen betrachtet, die • Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie bzw. • Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie

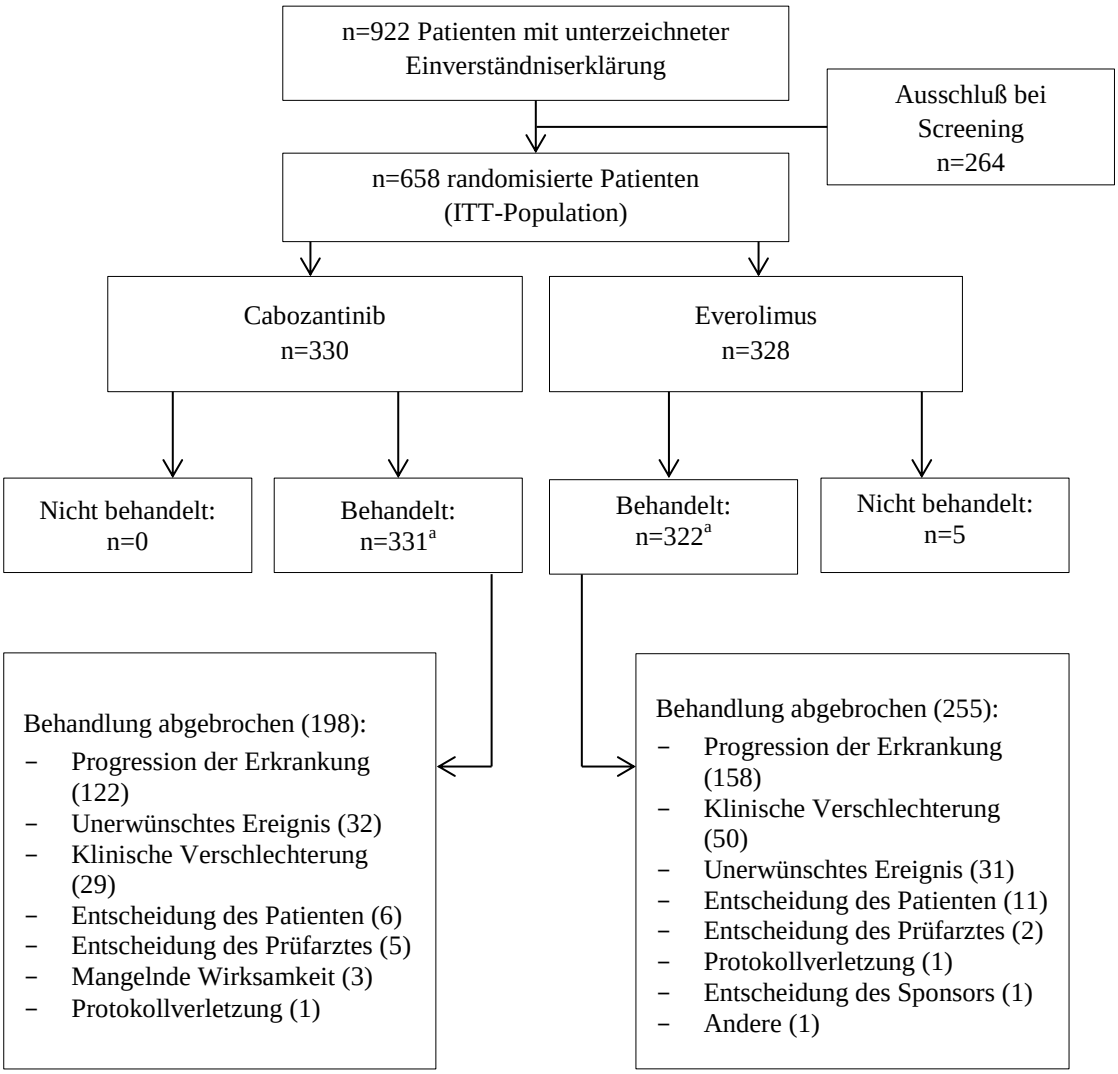
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten. Diese beiden Populationen stellen keine im statistischen Analyseplan präspezifizierte Subgruppenfaktoren dar und wurden lediglich zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung 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 (zusätzliche) Interimanalyse fand am 31. Dezember 2015 statt. Die finale Analyse (Ereigniszahlen für die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben erreicht) fand am 02. Oktober 2016 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.

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; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D: Messinstrument der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Bestimmung der Lebensqualität; FDA: Food and Drug Administration; 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;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed cell death- protein 1; PD-L: Programmed cell death ligand; PFS: Progressionsfreies Überleben; PITT: Primary endpoint intention-to-treat; PR: Teilweises Ansprechen; RCC: Nierenzellkarzinom; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis; 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 4-60: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (ITT-Population)

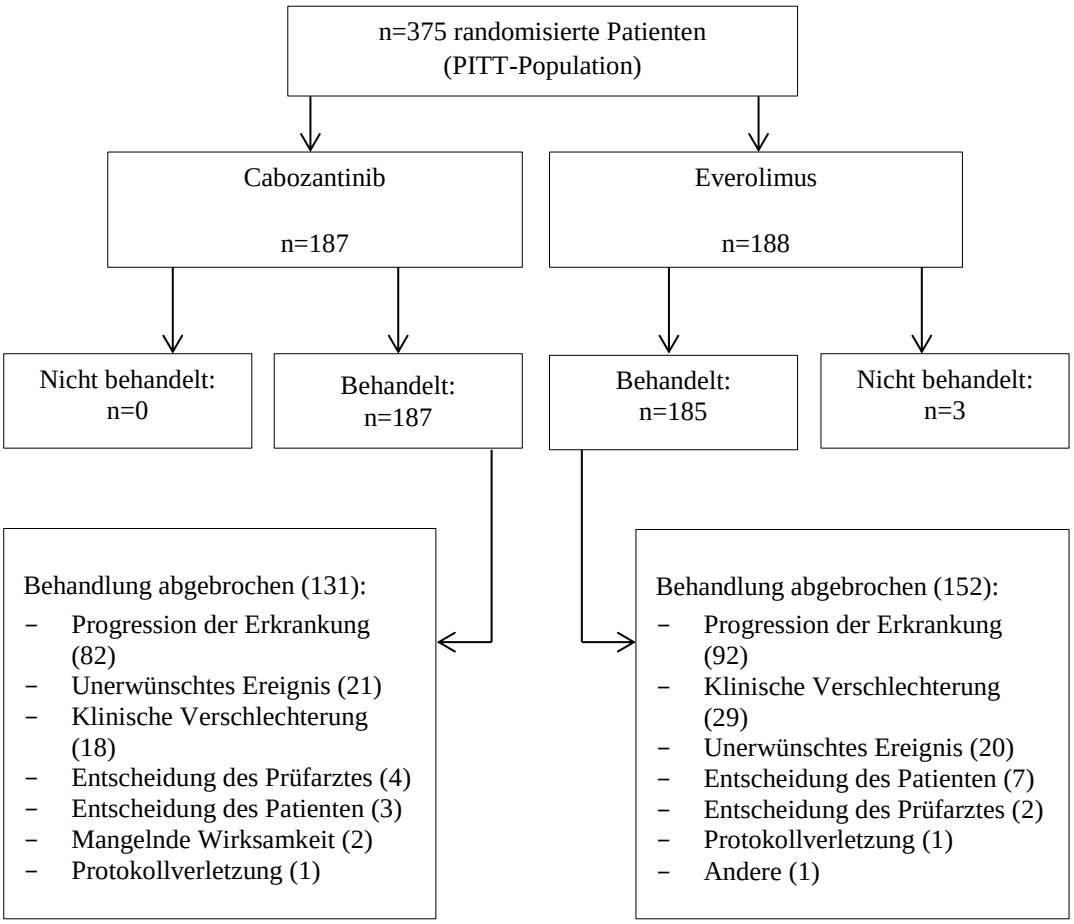


Abbildung 4-61: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (PITT-Population)

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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METEOR

Studie: METEOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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: Gesamtansprechrate

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 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:

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: FKSI-DRS

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 des Gesundheitszustandes 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 erfolgte auf Basis der ITT-Population. Im Verlauf der Studie sank der Anteil der unter Beobachtung stehenden Patienten aufgrund von Studienabbrüchen und Todesfällen, so dass zu Woche 32 im Cabozantinib-Arm bzw. zu Woche 20 im Everolimus-Arm lediglich ca. die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten den Fragebogen ausfüllen konnten. 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.

Endpunkte: EQ-VAS

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 des Gesundheitszustandes 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 erfolgte auf Basis der ITT-Population. Im Verlauf der Studie sank der Anteil der unter Beobachtung stehenden Patienten aufgrund von Studienabbrüchen und Todesfällen, so dass zu Woche 32 im Cabozantinib-Arm bzw. zu Woche 20 im Everolimus-Arm lediglich ca. die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten den Fragebogen ausfüllen konnten. 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.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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:

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.

Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-19 und FSKI-15)

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. Im Verlauf der Studie sank der Anteil der unter Beobachtung stehenden Patienten aufgrund von Studienabbrüchen und Todesfällen, so dass zu Woche 32 im Cabozantinib-Arm bzw. zu Woche 20 im Everolimus-Arm lediglich ca. die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten den Fragebogen ausfüllen konnten. 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 zur 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 Patientenanzahlen 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:

Anhang 4-G: Übersicht Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-103 (Anhang): UE in der METEOR-Studie differenziert nach SOC und PT und Schweregrad – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Number of Subjects With at Least One Event	331 (100%)	236 (71%)	27 (8.2%)	31 (9.4%)	321 (100%)	196 (61%)	28 (8.7%)	26 (8.1%)
Blood and lymphatic system disorders	90 (27%)	29 (8.8%)	1 (0.3%)	0	142 (44%)	60 (19%)	0	0
Abdominal lymphadenopathy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Anaemia	67 (20%)	22 (6.6%)	0	0	130 (40%)	55 (17%)	0	0
Anaemia of malignant disease	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bicytopenia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Increased tendency to bruise	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Leukopenia	8 (2.4%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Lymphadenitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Lymphopenia	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	13 (4.0%)	6 (1.9%)	0	0
Microcytic anaemia	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Neutropenia	17 (5.1%)	3 (0.9%)	0	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0
Normochromic normocytic anaemia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Splenic vein thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	12 (3.6%)	1 (0.3%)	0	0	12 (3.7%)	2 (0.6%)	0	0
Thrombocytosis	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Cardiac disorders	35 (11%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	29 (9.0%)	10 (3.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Acute coronary syndrome	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Angina pectoris	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Atrial fibrillation	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0
Atrial flutter	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bradycardia	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Bundle branch block right	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Cardiac failure	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Cardiac tamponade	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiopulmonary failure	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Conduction disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Coronary artery insufficiency	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Extrasystoles	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertensive heart disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Left ventricular dysfunction	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Left ventricular hypertrophy	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Myocardial infarction	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Palpitations	8 (2.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Pericardial effusion	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0
Sinus bradycardia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sinus tachycardia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Tachycardia	3 (0.9%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Ventricular arrhythmia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	24 (7.3%)	0	0	0	13 (4.0%)	1 (0.3%)	0	0
Cerumen impaction	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ear congestion	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ear discomfort	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Ear pain	2 (0.6%)	0	0	0	8 (2.5%)	1 (0.3%)	0	0
External ear inflammation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoacusis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Middle ear effusion	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tinnitus	6 (1.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tympanic membrane perforation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Vertigo	9 (2.7%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Vestibular disorder	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	84 (25%)	2 (0.6%)	0	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0
Adrenal insufficiency	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Goitre	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia of malignancy	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Hyperthyroidism	9 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Hypogonadism	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	76 (23%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Thyroid disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis chronic	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	40 (12%)	0	0	0	33 (10%)	1 (0.3%)	0	0
Abnormal sensation in eye	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blepharitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cataract	3 (0.9%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Diplopia	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dry eye	3 (0.9%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Erythema of eyelid	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Exfoliation syndrome	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Exophthalmos	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eye discharge	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Eye haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eye pain	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Eye pruritus	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eye swelling	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eyelid cyst	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eyelid oedema	3 (0.9%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Eyelid ptosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Glaucoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	6 (1.8%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Ocular hyperaemia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Periorbital oedema	4 (1.2%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Photophobia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	6 (1.8%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Visual acuity reduced	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Visual impairment	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	313 (95%)	82 (25%)	0	0	250 (78%)	36 (11%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Abdominal discomfort	6 (1.8%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Abdominal distension	9 (2.7%)	0	0	0	12 (3.7%)	1 (0.3%)	0	0
Abdominal pain	64 (19%)	13 (3.9%)	0	0	36 (11%)	5 (1.6%)	0	0
Abdominal pain lower	4 (1.2%)	0	0	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0
Abdominal pain upper	33 (10%)	2 (0.6%)	0	0	8 (2.5%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Abdominal wall mass	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Aerophagia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Anal fissure	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Anal fistula	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Anal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Anal inflammation	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Anal pruritus	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Anal stenosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Anorectal discomfort	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Anorectal disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Anorectal varices	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Aphthous stomatitis	4 (1.2%)	0	0	0	9 (2.8%)	0	0	0
Ascites	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0	0
Bile acid malabsorption	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Breath odour	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Chapped lips	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cheilitis	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Colitis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Colitis ulcerative	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	96 (29%)	1 (0.3%)	0	0	66 (20%)	1 (0.3%)	0	0
Dental caries	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	249 (75%)	44 (13%)	0	0	95 (30%)	8 (2.5%)	0	0
Diverticulum	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dry mouth	28 (8.5%)	0	0	0	14 (4.3%)	0	0	0
Duodenal ulcer	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dyspepsia	44 (13%)	1 (0.3%)	0	0	17 (5.3%)	0	0	0
Dysphagia	12 (3.6%)	0	0	0	14 (4.3%)	0	0	0
Enteritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Eructation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Faecal incontinence	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Faecaloma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Faeces discoloured	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Faeces pale	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Flatulence	34 (10%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Gastric haemorrhage	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Gastric ulcer	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Gastritis	7 (2.1%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal fistula	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Gastrointestinal haemorrhage	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrointestinal perforation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal sounds abnormal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	23 (6.9%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Gingival bleeding	5 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
Gingival disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Gingival pain	2 (0.6%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Glossitis	4 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Haematemesis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	4 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	13 (3.9%)	0	0	0	14 (4.3%)	1 (0.3%)	0	0
Haemorrhoids thrombosed	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Hyperchlorhydria	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Ileus	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Impaired gastric emptying	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Intestinal obstruction	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Intestinal perforation	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Large intestine polyp	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Lip haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lip pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Lip swelling	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Lip ulceration	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Loose tooth	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Melaena	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Mouth ulceration	4 (1.2%)	0	0	0	19 (5.9%)	0	0	0
Nausea	175 (53%)	16 (4.8%)	0	0	94 (29%)	1 (0.3%)	0	0
Odynophagia	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Oesophageal pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Oesophagitis	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Oral discomfort	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Oral disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Oral dysaesthesia	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Oral mucosal blistering	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Oral pain	11 (3.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Painful defaecation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pancreatitis	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Pancreatitis acute	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Proctalgia	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Proctitis	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rectal haemorrhage	9 (2.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rectal polyp	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rectal stenosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Regurgitation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Retching	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Saliva altered	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Salivary gland disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Salivary gland mass	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sensitivity of teeth	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Small intestinal perforation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Steatorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	73 (22%)	8 (2.4%)	0	0	80 (25%)	7 (2.2%)	0	0
Swollen tongue	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Tongue blistering	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue geographic	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue ulceration	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tooth discolouration	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth disorder	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Toothache	14 (4.2%)	0	0	0	11 (3.4%)	1 (0.3%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Vomiting	116 (35%)	7 (2.1%)	0	0	50 (16%)	3 (0.9%)	0	0
General disorders and administration site conditions	289 (87%)	71 (21%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	268 (83%)	61 (19%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Asthenia	64 (19%)	15 (4.5%)	0	0	54 (17%)	8 (2.5%)	0	0
Catheter site pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Chest pain	26 (7.9%)	2 (0.6%)	0	0	29 (9.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0
Chills	24 (7.3%)	0	0	0	17 (5.3%)	0	0	0
Cyst	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Death	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)	0	0	0	0
Device occlusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Early satiety	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Face oedema	3 (0.9%)	0	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0	0
Facial pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Fatigue	198 (60%)	36 (11%)	0	0	155 (48%)	24 (7.5%)	0	0
Feeling cold	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Feeling hot	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Gait disturbance	4 (1.2%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
General physical health deterioration	12 (3.6%)	8 (2.4%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	11 (3.4%)	8 (2.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Generalised oedema	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Gravitational oedema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hernia pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperpyrexia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypothermia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Impaired healing	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Induration	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	25 (7.6%)	0	0	0	10 (3.1%)	0	0	0
Injection site haematoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Local swelling	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	12 (3.7%)	0	0	0
Localised oedema	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Malaise	8 (2.4%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Mucosal dryness	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Mucosal inflammation	66 (20%)	5 (1.5%)	0	0	74 (23%)	11 (3.4%)	1 (0.3%)	0
Mucous membrane disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Multi-organ failure	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Non-cardiac chest pain	6 (1.8%)	0	0	0	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0	0
Oedema	3 (0.9%)	0	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0	0
Oedema peripheral	43 (13%)	0	0	0	76 (24%)	6 (1.9%)	0	0
Pain	22 (6.6%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	20 (6.2%)	4 (1.2%)	0	0
Performance status decreased	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	38 (11%)	2 (0.6%)	0	0	59 (18%)	2 (0.6%)	0	0
Soft tissue inflammation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Swelling	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Temperature intolerance	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Thirst	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ulcer haemorrhage	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Unevaluable event	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vessel puncture site bruise	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Xerosis	2 (0.6%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Hepatobiliary disorders	14 (4.2%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)	0	11 (3.4%)	4 (1.2%)	0	0
Bile duct obstruction	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cholangitis acute	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cholecystitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cholecystitis acute	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cholecystitis chronic	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cholelithiasis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gallbladder pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hepatic steatosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hepatic vein thrombosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hepatitis cholestatic	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hepatocellular injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatosplenomegaly	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatotoxicity	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	4 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Jaundice	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Liver injury	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Liver tenderness	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Portal vein thrombosis	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Immune system disorders	9 (2.7%)	0	0	0	7 (2.2%)	1 (0.3%)	0	0
Contrast media allergy	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Hypersensitivity	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Sarcoidosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	5 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Infections and infestations	161 (49%)	32 (9.7%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	157 (49%)	36 (11%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)
Abdominal abscess	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Abdominal infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Abscess	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Abscess limb	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Abscess neck	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Acute sinusitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Anorectal cellulitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Appendicitis perforated	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Aspergillus infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Bacteraemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Bacterial sepsis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Balanitis candida	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bronchitis	12 (3.6%)	2 (0.6%)	0	0	14 (4.3%)	1 (0.3%)	0	0
Bronchopneumonia	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Candida infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Catheter site infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cholecystitis infective	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Clostridium difficile infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	1 (0.3%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0
Cystitis	4 (1.2%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Device related infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Ear infection	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Empyema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Enterovirus infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Epididymitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Eye infection	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Eyelid infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Folliculitis	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Fungal infection	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Fungal skin infection	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Furuncle	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Gastroenteritis	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Gastroenteritis viral	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	6 (1.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Groin abscess	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Helicobacter infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Herpes virus infection	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Herpes zoster	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Hordeolum	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Implant site infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Incision site infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Infected bites	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Infected skin ulcer	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Influenza	7 (2.1%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Kidney infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Klebsiella infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Labyrinthitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Localised infection	2 (0.6%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	7 (2.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	7 (2.2%)	2 (0.6%)	0	0
Lung infection	7 (2.1%)	1 (0.3%)	0	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0
Mucosal infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nail infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	21 (6.3%)	0	0	0	12 (3.7%)	0	0	0
Onychomycosis	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Oral candidiasis	2 (0.6%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Oral herpes	4 (1.2%)	0	0	0	9 (2.8%)	0	0	0
Oral infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Orchitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Otitis externa	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Otitis media	3 (0.9%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Otitis media acute	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Parainfluenzae virus infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Paronychia	4 (1.2%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Penile infection	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Perineal abscess	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Periodontitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Periorbital abscess	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Periorbital cellulitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Peritonitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Peritonitis bacterial	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pharyngitis	2 (0.6%)	0	0	0	8 (2.5%)	0	0	0
Pleural infection	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pneumonia	16 (4.8%)	6 (1.8%)	0	1 (0.3%)	25 (7.8%)	12 (3.7%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Postoperative wound infection	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Rash pustular	4 (1.2%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Rectal abscess	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	5 (1.5%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Rhinitis	10 (3.0%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Sepsis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0
Septic shock	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Sinusitis	10 (3.0%)	1 (0.3%)	0	0	8 (2.5%)	0	0	0
Skin infection	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Subcutaneous abscess	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tinea cruris	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tooth abscess	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Tooth infection	12 (3.6%)	0	0	0	14 (4.3%)	1 (0.3%)	0	0
Tracheobronchitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Upper respiratory tract infection	19 (5.7%)	1 (0.3%)	0	0	18 (5.6%)	0	0	0
Urinary tract infection	26 (7.9%)	1 (0.3%)	0	0	24 (7.5%)	3 (0.9%)	0	0
Urinary tract infection bacterial	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vaginal infection	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Viral infection	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Viral pharyngitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vulval cellulitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Wound infection	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Wound infection bacterial	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	71 (21%)	11 (3.3%)	0	2 (0.6%)	40 (12%)	7 (2.2%)	0	0
Acetabulum fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Animal bite	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Animal scratch	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ankle fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Arthropod bite	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Bite	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bone contusion	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cervical vertebral fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Clavicle fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Contrast media reaction	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Contusion	10 (3.0%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Excoriation	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Extradural haematoma	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Fall	15 (4.5%)	3 (0.9%)	0	0	8 (2.5%)	0	0	0
Femoral neck fracture	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
Femur fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Foreign body	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Foreign body in eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Fracture	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Hip fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Humerus fracture	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Ilium fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Incision site complication	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Incision site hypoaesthesia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Incision site pain	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Incisional hernia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Jaw fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Joint dislocation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Laceration	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Ligament rupture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Limb crushing injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Limb injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Meniscus injury	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Muscle rupture	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Muscle strain	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pelvic fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Post procedural discomfort	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Post procedural oedema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Procedural pain	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Radiation proctitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Scratch	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Skeletal injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin wound	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Spinal compression fracture	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Spinal fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Sports injury	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Stress fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Subdural haematoma	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sunburn	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Thoracic vertebral fracture	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Upper limb fracture	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Wound	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Wound secretion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	211 (64%)	58 (18%)	8 (2.4%)	0	150 (47%)	40 (12%)	4 (1.2%)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Adjusted calcium decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Alanine aminotransferase decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	56 (17%)	8 (2.4%)	1 (0.3%)	0	22 (6.8%)	1 (0.3%)	0	0
Amylase decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Amylase increased	14 (4.2%)	7 (2.1%)	0	0	7 (2.2%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Aspartate aminotransferase	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	61 (18%)	5 (1.5%)	0	0	22 (6.8%)	2 (0.6%)	0	0
Aspiration pleural cavity	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bacterial test	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Bacterial test positive	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Blood albumin decreased	7 (2.1%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Blood albumin increased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	20 (6.0%)	2 (0.6%)	0	0	20 (6.2%)	1 (0.3%)	0	0
Blood bicarbonate increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	11 (3.3%)	5 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood calcium decreased	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Blood calcium increased	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood cholesterol	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood cholesterol decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	10 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	16 (5.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Blood cortisol decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood creatine increased	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood creatinine	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Blood creatinine increased	21 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	43 (13%)	0	0	0
Blood glucose increased	4 (1.2%)	0	0	0	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	24 (7.3%)	1 (0.3%)	0	0	11 (3.4%)	0	0	0
Blood magnesium decreased	4 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Blood magnesium increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Blood phosphorus decreased	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Blood phosphorus increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Blood potassium increased	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood pressure increased	7 (2.1%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood sodium decreased	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Blood sodium increased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood testosterone decreased	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	4 (1.2%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	25 (7.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Blood triglycerides	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Blood triglycerides decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood triglycerides increased	9 (2.7%)	2 (0.6%)	0	0	19 (5.9%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0
Blood urea increased	3 (0.9%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0
Blood uric acid increased	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Blood urine present	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Body temperature increased	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Breath sounds abnormal	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
C-reactive protein increased	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cardiac electrophysiologic study	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cardiac murmur	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Chest X-ray abnormal	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Creatine urine increased	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Creatinine renal clearance decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine renal clearance increased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Creatinine urine increased	4 (1.2%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Culture urine positive	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Electrocardiogram abnormal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Fibrin D dimer increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	23 (6.9%)	5 (1.5%)	0	0	30 (9.3%)	12 (3.7%)	0	0
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Glucose urine present	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Haematocrit decreased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Haemoglobin decreased	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	5 (1.6%)	3 (0.9%)	0	0
Haemoglobin increased	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Heart rate abnormal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Heart rate increased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Intraocular pressure increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lipase decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lipase increased	13 (3.9%)	9 (2.7%)	2 (0.6%)	0	8 (2.5%)	3 (0.9%)	0	0
Liver function test abnormal	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Lymphocyte count	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	9 (2.7%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	11 (3.4%)	4 (1.2%)	0	0
Lymphocyte count increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Monocyte count decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	10 (3.0%)	3 (0.9%)	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Neutrophil count increased	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Nitrite urine present	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Oxygen saturation decreased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
PCO2 decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pancreatic enzymes increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	10 (3.0%)	1 (0.3%)	0	0	12 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Platelet count increased	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Protein total decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Protein urine present	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Red blood cell count decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory rate increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Sputum abnormal	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcus test positive	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Thyroxine free decreased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine free increased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Thyroxine increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	7 (2.1%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Urinary casts	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urinary sediment present	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urine ketone body present	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urine leukocyte esterase	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urine leukocyte esterase positive	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urine protein/creatinine ratio increased	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Urobilinogen urine increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	115 (35%)	10 (3.0%)	0	0	43 (13%)	0	0	0
Weight increased	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
White blood cell count decreased	11 (3.3%)	2 (0.6%)	0	0	11 (3.4%)	2 (0.6%)	0	0
White blood cells urine positive	1 (0.3%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
pH urine increased	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	231 (70%)	76 (23%)	18 (5.4%)	0	213 (66%)	62 (19%)	14 (4.3%)	0
Cachexia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Decreased appetite	161 (49%)	10 (3.0%)	0	0	116 (36%)	3 (0.9%)	0	0
Dehydration	14 (4.2%)	2 (0.6%)	0	0	16 (5.0%)	8 (2.5%)	2 (0.6%)	0
Diabetes mellitus	0	0	0	0	6 (1.9%)	3 (0.9%)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Dyslipidaemia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Electrolyte imbalance	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gout	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Hypercalcaemia	13 (3.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	15 (4.7%)	6 (1.9%)	3 (0.9%)	0
Hypercholesterolaemia	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	20 (6.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypercreatininaemia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperglycaemia	19 (5.7%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	62 (19%)	16 (5.0%)	0	0
Hyperkalaemia	19 (5.7%)	6 (1.8%)	0	0	14 (4.3%)	7 (2.2%)	1 (0.3%)	0
Hyperlipidaemia	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypernatraemia	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperproteinaemia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	21 (6.3%)	4 (1.2%)	0	0	42 (13%)	10 (3.1%)	3 (0.9%)	0
Hyperuricaemia	2 (0.6%)	0	0	0	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0	0
Hypoalbuminaemia	22 (6.6%)	2 (0.6%)	0	0	11 (3.4%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Hypocalcaemia	24 (7.3%)	8 (2.4%)	1 (0.3%)	0	7 (2.2%)	0	0	0
Hypochloraemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Hypocholesterolaemia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypokalaemia	39 (12%)	16 (4.8%)	2 (0.6%)	0	22 (6.8%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	0
Hypomagnesaemia	56 (17%)	16 (4.8%)	10 (3.0%)	0	5 (1.6%)	0	0	0
Hypometabolism	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	24 (7.3%)	16 (4.8%)	2 (0.6%)	0	18 (5.6%)	8 (2.5%)	1 (0.3%)	0
Hypophagia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypophosphataemia	36 (11%)	12 (3.6%)	1 (0.3%)	0	19 (5.9%)	8 (2.5%)	0	0
Hypoproteinaemia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypotriglyceridaemia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Iron deficiency	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lactic acidosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Magnesium deficiency	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Malnutrition	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Metabolic acidosis	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Obesity	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Polydipsia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vitamin B12 deficiency	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vitamin D deficiency	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	203 (61%)	29 (8.8%)	1 (0.3%)	0	174 (54%)	22 (6.8%)	1 (0.3%)	0
Arthralgia	47 (14%)	1 (0.3%)	0	0	51 (16%)	4 (1.2%)	0	0
Arthropathy	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Back pain	70 (21%)	9 (2.7%)	0	0	49 (15%)	7 (2.2%)	0	0
Bone pain	16 (4.8%)	4 (1.2%)	0	0	18 (5.6%)	1 (0.3%)	0	0
Bursitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Chondritis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Exostosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Facial asymmetry	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Fistula	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Flank pain	11 (3.3%)	0	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0	0
Groin pain	7 (2.1%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Haemarthrosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Joint stiffness	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Joint swelling	3 (0.9%)	0	0	0	8 (2.5%)	0	0	0
Ligament disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Limb discomfort	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Mobility decreased	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Muscle contracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Muscle spasms	47 (14%)	0	0	0	17 (5.3%)	0	0	0
Muscle twitching	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Muscular weakness	9 (2.7%)	0	0	0	7 (2.2%)	1 (0.3%)	0	0
Musculoskeletal chest pain	28 (8.5%)	2 (0.6%)	0	0	21 (6.5%)	4 (1.2%)	0	0
Musculoskeletal discomfort	3 (0.9%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	27 (8.2%)	1 (0.3%)	0	0	22 (6.8%)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Myalgia	27 (8.2%)	0	0	0	23 (7.1%)	1 (0.3%)	0	0
Myopathy	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Neck pain	11 (3.3%)	1 (0.3%)	0	0	9 (2.8%)	0	0	0
Osteoarthritis	3 (0.9%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Osteolysis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
Osteoporosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Osteosclerosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pain in extremity	54 (16%)	5 (1.5%)	0	0	33 (10%)	1 (0.3%)	0	0
Pain in jaw	3 (0.9%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0
Pathological fracture	7 (2.1%)	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0
Periarthritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Pubic pain	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Rheumatoid arthritis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sarcopenia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Sensation of heaviness	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Soft tissue mass	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Spinal pain	7 (2.1%)	0	0	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0
Synovial cyst	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tendon pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tendonitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Trismus	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	44 (13%)	12 (3.6%)	0	18 (5.4%)	37 (11%)	15 (4.7%)	3 (0.9%)	12 (3.7%)
Adenocarcinoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma of colon	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Basal cell carcinoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Bowenoid papulosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Breast cancer	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Cancer pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Chronic lymphocytic leukaemia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Leiomyoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lipoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphangiosis carcinomatosa	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Malignant melanoma	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
Malignant neoplasm of orbit	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Malignant pleural effusion	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Metastases to bone	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0
Metastases to central nervous system	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	5 (1.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Metastases to ovary	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Metastases to pancreas	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Metastases to pelvis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Metastases to peritoneum	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Metastases to spine	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0
Metastases to testicle	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Metastatic pain	0	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Metastatic renal cell carcinoma	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Neoplasm skin	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pelvic neoplasm	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pyogenic granuloma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal adenoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Renal cancer	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Renal cancer metastatic	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Renal cell carcinoma	13 (3.9%)	0	0	13 (3.9%)	11 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	10 (3.1%)
Skin papilloma	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tumour associated fever	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tumour pain	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Tumour thrombosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Nervous system disorders	187 (56%)	23 (6.9%)	0	0	122 (38%)	14 (4.3%)	1 (0.3%)	0
Ageusia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Amnesia	2 (0.6%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Aphasia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Aphonia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ataxia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Balance disorder	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Brachial plexopathy	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Burning sensation	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Carotid artery occlusion	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Carotid artery thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cerebral artery occlusion	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cerebral atrophy	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral haematoma	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebral ischaemia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebrovascular disorder	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cervical cord compression	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cognitive disorder	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Convulsion	5 (1.5%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Dementia Alzheimer's type	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Dizziness	45 (14%)	1 (0.3%)	0	0	21 (6.5%)	0	0	0
Dizziness postural	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Drooling	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Dysaesthesia	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dysarthria	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dysgeusia	81 (24%)	0	0	0	29 (9.0%)	0	0	0
Epilepsy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Facial neuralgia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Haemorrhagic stroke	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Headache	45 (14%)	1 (0.3%)	0	0	43 (13%)	1 (0.3%)	0	0
Hemiparesis	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypersomnia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoaesthesia	12 (3.6%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0
Hypogeusia	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Intracranial venous sinus thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Judgement impaired	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Lethargy	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Loss of consciousness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Memory impairment	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Migraine	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Migraine with aura	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Miller Fisher syndrome	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Motor dysfunction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Muscle spasticity	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	5 (1.5%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Neuropathy peripheral	8 (2.4%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Neurotoxicity	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatic intolerance	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	15 (4.5%)	0	0	0	14 (4.3%)	0	0	0
Paraparesis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Parkinson's disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Parkinsonism	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	7 (2.1%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Peroneal nerve palsy	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Presyncope	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Psychomotor skills impaired	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Resting tremor	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sciatica	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Sensory disturbance	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sinus headache	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Somnolence	6 (1.8%)	0	0	0	5 (1.6%)	2 (0.6%)	0	0
Spinal cord compression	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	5 (1.6%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0
Syncope	12 (3.6%)	8 (2.4%)	0	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
Tension headache	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tongue paralysis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Transient ischaemic attack	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
VIIth nerve paralysis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	86 (26%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	80 (25%)	6 (1.9%)	0	0
Acute psychosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Adjustment disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Affective disorder	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Agitation	2 (0.6%)	0	0	0	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Anxiety	22 (6.6%)	1 (0.3%)	0	0	19 (5.9%)	0	0	0
Bruxism	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Confusional state	5 (1.5%)	2 (0.6%)	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0	0
Delirium	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Depressed mood	4 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Depression	26 (7.9%)	0	0	0	20 (6.2%)	2 (0.6%)	0	0
Disorientation	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Emotional distress	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hallucination	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hallucination, auditory	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Initial insomnia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Insomnia	33 (10%)	0	0	0	34 (11%)	1 (0.3%)	0	0
Irritability	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Mental disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Mental status changes	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Mood altered	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Mood swings	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nervousness	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nicotine dependence	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Personality change	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Restlessness	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sleep disorder	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Tension	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	84 (25%)	20 (6.0%)	0	0	88 (27%)	10 (3.1%)	1 (0.3%)	0
Acute prerenal failure	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Azotaemia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bladder spasm	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Chromaturia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Costovertebral angle tenderness	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Dysuria	9 (2.7%)	0	0	0	11 (3.4%)	1 (0.3%)	0	0
Glycosuria	0	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Haematuria	16 (4.8%)	4 (1.2%)	0	0	12 (3.7%)	1 (0.3%)	0	0
Haemoglobinuria	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Leukocyturia	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Micturition urgency	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nephrolithiasis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nephropathy toxic	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Neurogenic bladder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nocturia	2 (0.6%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Oliguria	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pollakiuria	6 (1.8%)	0	0	0	11 (3.4%)	0	0	0
Polyuria	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Proteinuria	51 (15%)	10 (3.0%)	0	0	32 (9.9%)	3 (0.9%)	0	0
Renal failure	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0	0
Renal failure acute	2 (0.6%)	0	0	0	5 (1.6%)	2 (0.6%)	0	0
Renal failure chronic	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Renal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal impairment	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Renal pain	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Stress urinary incontinence	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urinary incontinence	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Urinary retention	5 (1.5%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Urinary tract disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract obstruction	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Urinary tract pain	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Urine abnormality	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	28 (8.5%)	2 (0.6%)	0	0	25 (7.8%)	3 (0.9%)	0	0
Amenorrhoea	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Balanoposthitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Breast pain	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Erectile dysfunction	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Genital rash	6 (1.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Menstruation irregular	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Metrorrhagia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ovarian cyst	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pelvic pain	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	6 (1.9%)	2 (0.6%)	0	0
Penile erythema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Penile haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Penile oedema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Perineal erythema	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Perineal pain	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Prostatism	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Prostatitis	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Pruritus genital	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Scrotal irritation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Scrotal oedema	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Scrotal pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Scrotal swelling	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Testicular pain	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Testicular swelling	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Uterine prolapse	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal discharge	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Vaginal inflammation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Vaginal prolapse	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal swelling	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	204 (62%)	34 (10%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	223 (69%)	35 (11%)	5 (1.6%)	6 (1.9%)
Acute respiratory failure	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Asthma	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Atelectasis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bronchial wall thickening	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bronchospasm	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Cough	74 (22%)	1 (0.3%)	0	0	112 (35%)	3 (0.9%)	0	0
Dry throat	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Dysphonia	72 (22%)	3 (0.9%)	0	0	17 (5.3%)	0	0	0
Dyspnoea	70 (21%)	11 (3.3%)	0	0	96 (30%)	14 (4.3%)	3 (0.9%)	0
Dyspnoea exertional	6 (1.8%)	0	0	0	8 (2.5%)	0	0	0
Emphysema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Epistaxis	15 (4.5%)	0	0	0	46 (14%)	0	0	0
Haemoptysis	11 (3.3%)	0	0	0	9 (2.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Hiccups	4 (1.2%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Hydrothorax	0	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)
Hypoventilation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoxia	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Increased upper airway secretion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	12 (3.7%)	2 (0.6%)	0	0
Laryngeal inflammation	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Lung disorder	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Lung infiltration	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nasal cavity toxicity	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	10 (3.0%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Nasal discomfort	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nasal dryness	5 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Nasal inflammation	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nasal obstruction	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal ulcer	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Obstructive airways disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Oropharyngeal pain	28 (8.5%)	0	0	0	22 (6.8%)	1 (0.3%)	0	0
Orthopnoea	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Painful respiration	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal inflammation	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pleural effusion	25 (7.6%)	10 (3.0%)	0	0	22 (6.8%)	7 (2.2%)	0	0
Pleuritic pain	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Pneumonia aspiration	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)
Pneumonitis	0	0	0	0	34 (11%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0
Pneumothorax	4 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Productive cough	14 (4.2%)	0	0	0	12 (3.7%)	0	0	0
Pulmonary embolism	14 (4.2%)	10 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pulmonary haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pulmonary hypertension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Rales	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Respiratory disorder	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Respiratory distress	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Respiratory failure	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Respiratory tract congestion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinalgia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	7 (2.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rhinorrhoea	18 (5.4%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Rhonchi	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Sinus congestion	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Sinus disorder	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Stridor	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillar hypertrophy	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Upper respiratory tract congestion	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	4 (1.2%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Wheezing	2 (0.6%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	247 (75%)	31 (9.4%)	0	0	208 (65%)	8 (2.5%)	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Acne	5 (1.5%)	0	0	0	8 (2.5%)	0	0	0
Actinic keratosis	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Alopecia	18 (5.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Angioedema	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Blister	8 (2.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Decubitus ulcer	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dermal cyst	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Dermatitis	5 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dermatitis acneiform	13 (3.9%)	0	0	0	15 (4.7%)	0	0	0
Dermatitis atopic	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dermatitis bullous	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	37 (11%)	0	0	0	35 (11%)	0	0	0
Ecchymosis	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eczema	5 (1.5%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Erythema	14 (4.2%)	0	0	0	11 (3.4%)	0	0	0
Exfoliative rash	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hair colour changes	15 (4.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hair texture abnormal	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Hidradenitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	6 (1.8%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0
Hyperkeratosis	6 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypohidrosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypotrichosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ingrowing nail	1 (0.3%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Livedo reticularis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nail discolouration	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Nail disorder	3 (0.9%)	0	0	0	13 (4.0%)	0	0	0
Nail dystrophy	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nail ridging	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Night sweats	11 (3.3%)	0	0	0	15 (4.7%)	0	0	0
Onychalgia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Onychoclasis	1 (0.3%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Onycholysis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Onychomadesis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pain of skin	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	145 (44%)	28 (8.5%)	0	0	19 (5.9%)	3 (0.9%)	0	0
Papule	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Petechiae	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Photosensitivity reaction	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pigmentation disorder	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Precancerous skin lesion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	28 (8.5%)	0	0	0	49 (15%)	1 (0.3%)	0	0
Pruritus allergic	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pruritus generalised	1 (0.3%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Psoriasis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Rash	57 (17%)	2 (0.6%)	0	0	94 (29%)	2 (0.6%)	0	0
Rash erythematous	4 (1.2%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Rash follicular	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Rash generalised	0	0	0	0	6 (1.9%)	2 (0.6%)	0	0
Rash macular	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Rash maculo-papular	10 (3.0%)	0	0	0	17 (5.3%)	1 (0.3%)	0	0
Rash papular	3 (0.9%)	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Rash pruritic	1 (0.3%)	0	0	0	7 (2.2%)	0	0	0
Rash vesicular	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Scab	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Scar pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin atrophy	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Skin depigmentation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	4 (1.2%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Skin disorder	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	8 (2.4%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Skin fissures	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	5 (1.6%)	0	0	0
Skin hypertrophy	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hypopigmentation	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	3 (0.9%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Skin lesion	9 (2.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Skin toxicity	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	0
Skin ulcer	13 (3.9%)	1 (0.3%)	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Solar lentigo	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Swelling face	4 (1.2%)	0	0	0	4 (1.2%)	0	0	0
Toxic skin eruption	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Urticaria	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Social circumstances	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tanning	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Surgical and medical procedures	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Bladder lesion excision	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bone cyst excision	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Tooth extraction	3 (0.9%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Uncoded	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Uncoded: HEPATIC ALTERATION	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Uncoded: HYPOCALCEMIA (INTERMITTENT)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Uncoded: PRURITO	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	157 (47%)	56 (17%)	0	0	53 (16%)	14 (4.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Aortic arteriosclerosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Aortic dissection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Arterial stenosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood pressure fluctuation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Circulatory collapse	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Deep vein thrombosis	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Embolism	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Flushing	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Haematoma	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	7 (2.1%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Hypertension	123 (37%)	51 (15%)	0	0	26 (8.1%)	12 (3.7%)	0	0
Hypertensive crisis	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypotension	23 (6.9%)	4 (1.2%)	0	0	6 (1.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
Infarction	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	1 (0.3%)	0	0	0	6 (1.9%)	0	0	0
Orthostatic hypotension	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pallor	6 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
Pelvic venous thrombosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Phlebitis	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Subclavian vein thrombosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Thrombosis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Varicose vein	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Venous thrombosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Venous thrombosis limb	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5

Falls ein Patient ein Ereignis der selben SOC/PT mehr als einmal berichtete wurde er einmal für das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad verzeichnet.
Die Sortierung erfolgt alfabetisch nach SOC und PT.
Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Studienbehandlung permanent zu beenden, erfasst.

Anhang 4-H: Übersicht Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-104 (Anhang): SUE in der METEOR-Studie differenziert nach SOC und PT und Schweregrad – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Number of Subjects With at Least One Serious Event	162 (49%)	110 (33%)	14 (4.2%)	31 (9.4%)	154 (48%)	107 (33%)	14 (4.3%)	26 (8.1%)
Blood and lymphatic system disorders	10 (3.0%)	8 (2.4%)	1 (0.3%)	0	13 (4.0%)	11 (3.4%)	0	0
Abdominal lymphadenopathy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Anaemia	8 (2.4%)	6 (1.8%)	0	0	13 (4.0%)	11 (3.4%)	0	0
Haemorrhagic anaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	8 (2.4%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	9 (2.8%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Acute coronary syndrome	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Atrial fibrillation	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Cardiac failure	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Cardiac tamponade	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiopulmonary failure	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Conduction disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Coronary artery occlusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Left ventricular dysfunction	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Myocardial infarction	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Palpitations	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Pericardial effusion	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia of malignancy	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Eye disorders	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Cataract	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Gastrointestinal disorders	43 (13%)	32 (9.7%)	0	0	19 (5.9%)	14 (4.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Abdominal pain	12 (3.6%)	10 (3.0%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0
Abdominal pain upper	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Ascites	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Colitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Colitis ulcerative	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Diarrhoea	7 (2.1%)	6 (1.8%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Faecaloma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Gastric haemorrhage	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Gastritis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Inguinal hernia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Intestinal perforation	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Melaena	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	8 (2.4%)	4 (1.2%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Oesophageal pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pancreatitis acute	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Proctitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Small intestinal perforation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Swollen tongue	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Vomiting	6 (1.8%)	3 (0.9%)	0	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0
General disorders and administration site conditions	32 (9.7%)	20 (6.0%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	28 (8.7%)	20 (6.2%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
Asthenia	5 (1.5%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Chest pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Death	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)	0	0	0	0
Device occlusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Fatigue	6 (1.8%)	5 (1.5%)	0	0	5 (1.6%)	4 (1.2%)	0	0
General physical health deterioration	6 (1.8%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	7 (2.2%)	5 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Generalised oedema	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Hypothermia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Local swelling	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Multi-organ failure	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Non-cardiac chest pain	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Oedema	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Oedema peripheral	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pain	5 (1.5%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0	0
Pyrexia	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0	6 (1.9%)	2 (0.6%)	0	0
Ulcer haemorrhage	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	5 (1.5%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	0	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0	0
Bile duct obstruction	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cholecystitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cholecystitis acute	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Hepatitis cholestatic	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Liver injury	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Infections and infestations	33 (10%)	26 (7.9%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	38 (12%)	32 (9.9%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)
Abdominal abscess	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Abscess neck	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Acute sinusitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Anorectal cellulitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Appendicitis perforated	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Aspergillus infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Bacteraemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Bacterial sepsis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Bronchopneumonia	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Device related infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Empyema	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Implant site infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Kidney infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Klebsiella infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
Lung infection	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Osteomyelitis	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
Otitis externa	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Periorbital cellulitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Peritonitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Peritonitis bacterial	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pleural infection	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pneumonia	9 (2.7%)	6 (1.8%)	0	1 (0.3%)	13 (4.0%)	12 (3.7%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Pyelonephritis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Rectal abscess	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Sepsis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0
Septic shock	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Skin infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Tooth abscess	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Urinary tract infection	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Urosepsis	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Viral pharyngitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vulval cellulitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Wound infection	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Wound infection bacterial	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	17 (5.1%)	10 (3.0%)	0	2 (0.6%)	8 (2.5%)	5 (1.6%)	0	0
Acetabulum fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Ankle fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Contusion	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Extradural haematoma	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Fall	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Femoral neck fracture	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Foreign body in eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Fracture	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Jaw fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Rib fracture	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Spinal fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Stress fracture	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Thoracic vertebral fracture	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Investigations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Blood bilirubin increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Haemoglobin decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Weight decreased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	23 (6.9%)	20 (6.0%)	7 (2.1%)	0	20 (6.2%)	15 (4.7%)	4 (1.2%)	0
Decreased appetite	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Dehydration	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	7 (2.2%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0
Diabetes mellitus	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Electrolyte imbalance	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	4 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Hyperglycaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperkalaemia	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
Hypocalcaemia	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	6 (1.8%)	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (5.7%)	17 (5.1%)	1 (0.3%)	0	15 (4.7%)	13 (4.0%)	0	0
Arthralgia	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Back pain	7 (2.1%)	6 (1.8%)	0	0	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0	0
Bone pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Flank pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Haemarthrosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Mobility decreased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Musculoskeletal chest pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0
Neck pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Osteolysis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
Pain in extremity	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Pathological fracture	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	32 (9.7%)	10 (3.0%)	0	18 (5.4%)	31 (9.6%)	15 (4.7%)	3 (0.9%)	12 (3.7%)
Adenocarcinoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma of colon	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Chronic lymphocytic leukaemia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Leiomyoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Malignant melanoma	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
Malignant neoplasm of orbit	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Malignant pleural effusion	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Metastases to bone	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
Metastases to central nervous system	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	5 (1.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Metastases to ovary	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Metastases to pelvis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Metastases to peritoneum	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Metastases to spine	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0
Metastases to testicle	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Metastatic pain	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Metastatic renal cell carcinoma	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Renal cancer	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Renal cancer metastatic	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Renal cell carcinoma	13 (3.9%)	0	0	13 (3.9%)	11 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	10 (3.1%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Tumour associated fever	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tumour thrombosis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Nervous system disorders	18 (5.4%)	12 (3.6%)	0	0	9 (2.8%)	8 (2.5%)	0	0
Carotid artery occlusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Carotid artery thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Cerebral artery occlusion	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cerebral haematoma	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular disorder	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Convulsion	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Dizziness	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Epilepsy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic stroke	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Hemiparesis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Intracranial venous sinus thrombosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Miller Fisher syndrome	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Motor dysfunction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Presyncope	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Spinal cord compression	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0	0
Syncope	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Transient ischaemic attack	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	4 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Acute psychosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Confusional state	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Delirium	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Depression	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	7 (2.1%)	7 (2.1%)	0	0	10 (3.1%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0
Haematuria	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Renal failure	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Renal failure acute	0	0	0	0	5 (1.6%)	2 (0.6%)	0	0
Renal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal impairment	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Renal pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Urinary tract obstruction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Ovarian cyst	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pelvic pain	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Cabozantinib (N=331) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Everolimus (N=322) Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Prostatitis	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 (10%)	23 (6.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	36 (11%)	27 (8.4%)	5 (1.6%)	6 (1.9%)
Acute respiratory failure	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cough	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Dyspnoea	9 (2.7%)	5 (1.5%)	0	0	13 (4.0%)	10 (3.1%)	3 (0.9%)	0
Haemoptysis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hydrothorax	0	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)
Hypoxia	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Obstructive airways disorder	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pleural effusion	13 (3.9%)	8 (2.4%)	0	0	7 (2.2%)	7 (2.2%)	0	0
Pneumonia aspiration	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	3 (0.9%)
Pneumonitis	0	0	0	0	8 (2.5%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0
Pneumothorax	4 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Pulmonary embolism	7 (2.1%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pulmonary haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pulmonary hypertension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Respiratory distress	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.6%)	0	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0
Dermatitis bullous	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Rash	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Rash maculo-papular	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Vascular disorders	8 (2.4%)	4 (1.2%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)
Aortic dissection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Circulatory collapse	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Deep vein thrombosis	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Hypertension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pelvic venous thrombosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5

Falls ein Patient ein Ereignis der selben SOC/PT mehr als einmal berichtete wurde er einmal für das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad verzeichnet.
Die Sortierung erfolgt alfabetisch nach SOC und PT.
Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Studienbehandlung permanent zu beenden, erfasst.

Anhang 4-I: Übersicht Unerwünschte Ereignisse welche zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-105 (Anhang): UE, welche zum Therapieabbruch führten in der METEOR-Studie differenziert nach PT und Schweregrad – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
Preferred Term	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Number of Subjects With at Least One Event	91 (27.5%)	48 (14.5%)	4 (1.2%)	10 (3.0%)	95 (29.5%)	59 (18.3%)	12 (3.7%)	5 (1.6%)
Fatigue	10 (3.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (2.2%)	5 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	8 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Decreased appetite	7 (2.1%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General physical health deterioration	7 (2.1%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (2.5%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Asthenia	6 (1.8%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Proteinuria	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nausea	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pathological fracture	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Performance status decreased	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pleural effusion	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cell carcinoma	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight decreased	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal lymphadenopathy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain upper	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute psychosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Adenocarcinoma	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Adenocarcinoma of colon	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anal abscess	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anal fistula	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anorectal cellulitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Breast cancer	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
Preferred Term	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Cardiac failure	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral haematoma	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cognitive disorder	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Constipation	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Coronary artery occlusion	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dehydration	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depression	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Device related infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry skin	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysaesthesia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphonia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal perforation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hallucination, auditory	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatitis cholestatic	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperkalaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoalbuminaemia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leiomyoma	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malignant pleural effusion	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Memory impairment	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metastases to central nervous system	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Metastases to spine	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mobility decreased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Onychalgia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paronychia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pleural infection	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Pneumothorax	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pulmonary embolism	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash follicular	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
Preferred Term	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Renal failure	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Small intestinal perforation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Spinal cord compression	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Spinal fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Syncope	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ulcer haemorrhage	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ventricular arrhythmia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Visual acuity reduced	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
White blood cell count decreased	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Agitation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Amylase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Anaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.9%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anxiety	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ascites	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Aspergillus infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Bacterial test positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood bilirubin increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood creatinine increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bone cyst excision	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bone pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac failure congestive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac tamponade	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Chest pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cough	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Disease progression	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Generalised oedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haematuria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemoptysis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Haemorrhagic stroke	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hydrothorax	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypercalcaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyponatraemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Ileus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Insomnia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Interstitial lung disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	Cabozantinib (N=331)				Everolimus (N=322)			
Preferred Term	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Grade 5
Intestinal perforation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Judgement impaired	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lung disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lymphangiosis carcinomatosa	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malignant melanoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metastases to bone	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metastases to peritoneum	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pericardial effusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Periorbital cellulitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Personality change	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia aspiration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Pneumonitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (2.2%)	4 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Proctalgia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyelonephritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Renal failure acute	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Renal impairment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Somnolence	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tuberculosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tumour thrombosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Falls ein Patient ein Ereignis der selben SOC/PT mehr als einmal berichtete wurde er einmal für das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad verzeichnet. War dabei das schwerste UE vom Grad 4, wurde es sowohl in der Spalte Grad 3-4 und Grad 4 verzeichnet.
Die Sortierung erfolgt alfabetisch nach SOC und PT.
Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Studienbehandlung permanent zu beenden, erfasst.