

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Cabozantinib-L-malat (Cabometyx<sup>®</sup>)*

Ipsen Pharma GmbH

**Modul 4 B**

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms  
bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit intermediä-  
rem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Erweitertes Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	86
4.3.1.3.1.3 Gesamtansprechen – RCT.....	91
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	98

4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	98
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	116
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT .....	117
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – RCT .....	119
4.3.1.3.2.3	Gesamtansprechen – RCT .....	122
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	126
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	153
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	159
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	159
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	159
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	159
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	162
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	166
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	168
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	168
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	169
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	171
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	171
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	171
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	172
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	172
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	172
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	174
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	174
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	174
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	176
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	176
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	176
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	176
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	178
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	190
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	190
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	190
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	191
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	191

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	191
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	192
4.7	Referenzliste.....	193
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>198</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>211</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>218</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>219</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>257</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>276</b>
<b>Anhang 4-G</b>	<b>: Darstellung der UE differenziert nach SOC und PT je CTCAE-Grad ..</b>	<b>291</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-8: Anzahl der unter Behandlung stehenden Patienten in der Studie CABOSUN....	76
Tabelle 4-9: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika CABOSUN vs. RCC-Register.....	78
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	82
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-14: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens .....	86
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Progressionsfreie Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-17: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Gesamtansprechens.....	91
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamtansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Gesamtansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Zeit bis zum objektiven Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse.....	98
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-24: Ergebnisse für UE (Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-26: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben aus der CABOSUN-Studie – ITT-Population.....	117
Tabelle 4-27: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben aus der CABOSUN-Studie – ITT-Population.....	118
Tabelle 4-28: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population.....	119
Tabelle 4-29: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population.....	120
Tabelle 4-30: Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population.....	121
Tabelle 4-31: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtansprechrate aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population .....	122
Tabelle 4-32: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtansprechrate aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population .....	123
Tabelle 4-33: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zeit bis zum Objektiven Ansprechen aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population.....	124
Tabelle 4-34: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zeit bis zum Objektiven Ansprechen aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population.....	125
Tabelle 4-35: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	126
Tabelle 4-36: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	127
Tabelle 4-37: Subgruppenanalysen für Endpunkt schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	128
Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung), aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	129

Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	130
Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	131
Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Diarrhoe“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	132
Tabelle 4-42: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Ermüdung“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	133
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für spezifische UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Ermüdung“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	134
Tabelle 4-44: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Untersuchungen“, „Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte“, „Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte“, „Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut“, „Neutrophilenzahl vermindert“ und „Thrombozytenzahl vermindert“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	136
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für Endpunkt spezifische UE „Untersuchungen“, „Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	139
Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	140
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	141
Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	142
Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Gefäßerkrankungen“ und „Hypertonie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population ..	144
Tabelle 4-50: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „CTCAE-Grad $\geq 3$ Diarrhoe“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	145
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	146
Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „CTCAE-Grad $\geq 3$ Ermüdung“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	147
Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Untersuchungen“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	149

Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population.....	150
Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	151
Tabelle 4-56: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad $\geq 3$ Gefäßerkrankungen“ und „CTCAE-Grad $\geq 3$ Hypertonie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population .....	152
Tabelle 4-57: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche .....	160
Tabelle 4-58: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen werden .....	162
Tabelle 4-59: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Tabelle 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	167
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	168
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	169
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	169
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	170
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	170
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	172
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	173
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	173
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	175
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	190
Tabelle 4-71: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	199
Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline .....	200
Tabelle 4-73: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	201
Tabelle 4-74: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews.....	202
Tabelle 4-75: Suche in Embase nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	203

Tabelle 4-76: Suche in Medline nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	204
Tabelle 4-77: Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	205
Tabelle 4-78: Suche in Cochrane Database of Systematic Reviews nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	206
Tabelle 4-79: Suche in Embase nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	207
Tabelle 4-80: Suche in Medline nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	208
Tabelle 4-81: Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	209
Tabelle 4-82: Suche in Cochrane Database of Systematic Reviews nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	210
Tabelle 4-83: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov.	211
Tabelle 4-84: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	212
Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR .....	212
Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund..	213
Tabelle 4-87: Suche in clinicaltrials.gov nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	213
Tabelle 4-88: Suche in WHO ICTRP nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	214
Tabelle 4-89: Suche in EU-CTR nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	214
Tabelle 4-90: Suche in PharmNet.Bund nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2.....	215
Tabelle 4-91: Suche in clinicaltrials.gov nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	215
Tabelle 4-92: Suche in WHO ICTRP nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	216
Tabelle 4-93: Suche in EU-CTR nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	216
Tabelle 4-94: Suche in PharmNet.Bund nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2 .....	216
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CABOSUN.....	257
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CABOSUN.....	277
Tabelle 4-97: Darstellung der UE differenziert nach SOC und PT je CTCAE-Grad zum Datenschnitt der Follow-Up-Analyse zum 01. Juli 2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291



**Erweitertes Tabellenverzeichnis**

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B1.....	19
Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B2.....	21
Tabelle 4-C: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	23
Tabelle 4-D: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib auf Endpunktebene .....	25
Tabelle 4-E: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. ....	33
Tabelle 4-F: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B1.....	38
Tabelle 4-G: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B2.....	40
Tabelle 4-H: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen .....	54
Tabelle 4-I: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der CABOSUN-Studie.....	58
Tabelle 4-J: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib auf Endpunktebene .....	181
Tabelle 4-K: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.....	189

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in der Fragestellung B1 .....	66
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in der Fragestellung B2 .....	67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CABOSUN-Studie – finaler Datenschnitt vom 13. Januar 2017 (ITT-Population).....	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CABOSUN-Studie – Follow-up Analyse vom 1. Juli 2017 (ITT-Population).....	85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 15. September 2016 (ITT-Population, bewertet durch IRC) .....	90
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (ITT-Population, bewertet durch den Prüfarzt).....	91
Abbildung 7: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zur Baseline in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 15. September 2016 (ITT-Population, bewertet durch IRC).....	95
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten Objektiven Ansprechen in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 15. September 2016 (ITT-Population, bewertet durch IRC).....	97
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten Objektiven Ansprechen in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (ITT-Population, bewertet durch den Prüfarzt).....	97
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten SUE (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population).....	102
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population) .....	103
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung), in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population) .....	104
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)	111
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer Anämie in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population) .....	111
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Erhöhter Alanin Aminotransferase-Werten in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population).....	112

Abbildung 16 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population).....	112
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Neutrophilenzahl vermindert in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population).....	113
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Thrombozytenzahl vermindert in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population).....	113
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer CTCAE-Grad $\geq 3$ Untersuchung in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population).....	114
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer CTCAE-Grad $\geq 3$ verminderten Thrombozytenzahl in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population) .....	114
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankung der Atemwege in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population) .....	115
Abbildung 22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in der Fragestellung B2 für einen indirekten Vergleich.....	164
Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Temsirolimus in der Fragestellung B2 für einen indirekten Vergleich.....	165
Abbildung 24: Patientenfluss der Studie A031203 (CABOSUN) .....	275

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AERS	Adverse Event Reporting System
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
CAEPR	Comprehensive Adverse Events and Potential Risks
CABOSUN	CABOzantinib versus SUNitinib
CAP	Collection Assessment for Preservation
CD	Compact Disc
CD4	cluster of differentiation 4
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
CTCAE	Common terminology criteria (allgemeine Terminologiekriterien) for adverse events
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CTSU	Cancer Trials Support Unit
CYP	Cytochrome P450
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DVD	Digital Versatile Disc
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
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
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges radiologisches Komitee
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky performance status
LDH	Lactatdehydrogenase
LS mean	Least squares Mittelwert
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
MET-IHC	Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mRCC	Metastasiertes Nierenzellkarzinom
MRI	Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MTC	Mixed treatment comparison
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
MTKI	Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Not applicable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCTN	National Clinical Trials Network
NE	Nicht berechenbar
OR	Odds ratio
ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (progressive Krankheit)
Per os	Orale Gabe
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial response (partielleres Ansprechen)
PT	Preferred Term
QTcF	Fridericia-Formel zur Berechnung der QT-Zeit
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized controlled trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyse Plan
SAS	Statistical analysis system
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
sd	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SPEER	Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPZ	Thromboplastinzeit
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TSH	Thyreotropin
TVT	tiefe Venen-Thrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis/Unerwünschte Ereignisse
UPKR	Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
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.*

##### **Cabozantinib**

Cabozantinib ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI), der mehrere Rezeptor-tyrosinkinasen 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 vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) und Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (MET). Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumoresistenzentwicklung und Metastasierung während der VEGFR-gerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitor (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 Wachstumsfaktor-(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 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Der G-BA empfiehlt in Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patienten die folgenden Therapieoptionen als zVT (G-BA, 2017a):

B1. Patienten mit intermediärer Prognose (nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score 1 oder 2): Vergleichstherapie Kombinationstherapie mit Bevacizumab + Interferon-alfa oder Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

B2. Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score  $\geq 3$ ): Vergleichstherapie Temsirolimus

Mit der Studie CABOSUN liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Sunitinib vor. In der Studie sind Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien eingeschlossen. Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber Temsirolimus bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden somit Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Nebenwirkungen herangezogen.

## Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung zur Identifizierung aller verfügbaren RCTs zu dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie im betrachteten 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, Cochrane Register of Systematic Reviews), 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 CABOSUN wurde für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib in der Fragestellung B1 herangezogen. Für die Fragestellung B2 wurde keine Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Temsirolimus identifiziert. Für das Dossier werden die Ergebnisse aus dem finalen Datenschnitt (entsprechend dem Studienbericht: 13. Januar 2017 für Gesamtüberleben und 15. September 2016 für alle anderen Endpunkte) und eine Follow-up Analyse der Studie mit Datenschnitt 1. Juli 2017 verwendet. Die Ergebnisse sind dem Studienbericht (Berichtsdatum 31. Juli 2017) und zusätzlichen für das Dossier angefertigten Analysen entnommen. Die CABOSUN-Studie ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase II-Studie mit zwei parallelen Gruppen, Cabozantinib und Sunitinib (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden mithilfe folgender Selektionskriterien identifiziert (Tabelle 4-A für Fragestellung B1 und Tabelle 4-B für Fragestellung B2):

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B1

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges oder ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os.  Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten $\geq$ Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<p>Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf (40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2018)).</p> <p><u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerFO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.</p>	
E3 Vergleichstherapie	<p>Sunitinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause</p> <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Endpunkte	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität / Symptomatik:</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
<p>CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerFO: Verfahrensordnung</p>		

Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B2

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges oder intermediäres Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	<p>a) Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os.</p> <p>Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten <math>\geq</math> Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf 40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2018)).</p> <p><u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerfO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.</p> <p>b) Temsirolimus in der zugelassenen Dosierung: Einmal wöchentlich 25 mg per Infusion.</p> <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in Schritten von 5 mg pro Woche erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2018b)).</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	<p>a) Temsirolimus in der zugelassenen Dosierung oder geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich:</p> <p>Für Temsirolimus: Einmal wöchentlich 25 mg per Infusion</p> <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in Schritten von 5 mg pro Woche erfordern</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	(siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). b) Geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich	
E4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität / Symptomatik:</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	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; VerFO: Verfahrensordnung		

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

Das Studiendesign und die Methodik der eingeschlossenen RCT (CABOSUN) 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 Dossievorlage 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 CABOSUN werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte wurden überprüft und diskutiert.

In der Studie wurden folgende Endpunkte zu den aufgeführten Datenschnitten erhoben:

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

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Datenschnitte nach Studienbericht<sup>a</sup></b> <b>15. September 2016</b> (PFS, ORR, Sicherheit und Verträglichkeit) bzw. <b>13. Januar 2017</b> (OS)	<b>Follow-up Analyse<sup>e</sup></b> <b>13. Januar 2017</b> (Sicherheit und Verträglichkeit) <b>1. Juli 2017</b> (OS, PFS, ORR, Sicherheit und Verträglichkeit)
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	ja (13. Januar 2017)	ja (1. Juli 2017)
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben	ja (15. September 2016) <sup>b, c</sup>	ja (1. Juli 2017) <sup>c</sup>
Gesamtansprechrates	ja (15. September 2016) <sup>b, c</sup>	ja (1. Juli 2017) <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Nicht erhoben.		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ )	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
UE, die zum Therapieabbruch führen	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
<p>a: Die im Studienbericht verwendeten Datenschnitte sind für die jeweiligen Endpunkte final.</p> <p>b: Bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>c: Bewertet durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>d: Es wurden unerwünschte Ereignisse folgender SOC und PT als diejenigen, die für das Nierenzellkarzinom relevant und für die Wirkstoffe Cabozantinib und Sunitinib von besonderer Bedeutung sind, dargestellt: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit PT Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit PT Pneumonitis; SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit PT Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit PT Diarrhoe und PT Pankreatitis; SOC Gefäßerkrankungen mit PT Bluthochdruck; SOC Untersuchungen mit PT Blutplättchen-Anzahl vermindert, Neutrophilen-Anzahl vermindert, Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert, Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut, Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte, Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte</p> <p>e: Auf diesen Datenschnitten basiert die Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; Safety-Population: Bestehend aus allen Patienten, die jegliche Gabe einer Studienmedikation erhalten haben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

### Population B1 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung werden im Folgenden die Ergebnisse der CABOSUN-Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit mittlerem Risiko nach IMDC-Kriterien (Heng-Score) dargestellt. Auf Grundlage der CABOSUN-Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib auf Basis des finalen Datenschnitts (13. Januar 2017 für Gesamtüberleben und 15. September 2016 für alle anderen Endpunkte) bzw. des Follow-Up-Datenschnitts (01. Juli 2017) für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätspunkt:**
  - Gesamtüberleben (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
- **Morbiditätspunkte:**
  - Progressionsfreies Überleben (Finaler Datenschnitt 15. September 2016 für IRC-bewertete Daten und Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017 für Prüfarzt-bewertete Daten)
  - Gesamtansprechen (Gesamtansprechrage, Zeit bis zum ersten Ansprechen) (Finaler Datenschnitt 15. September 2016 für IRC-bewertete Daten und Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017 für Prüfarzt-bewertete Daten)
- **Unerwünschte Ereignisse:**
  - Zeit bis zum ersten SUE ohne Progression der Grunderkrankung (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
  - Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad  $\geq 3$ ) ohne Progression der Grunderkrankung (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
  - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Progression der Grunderkrankung (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
  - Zeit bis zum ersten spezifischen UE mit CTCAE  $\geq 3$  (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)

Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 (Tabelle 4-D) und Tabelle 4-J.

Für die Herleitung des Zusatznutzens wurde die Phase II Studie CABOSUN herangezogen. Wegen des offenen Designs der Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und damit auch auf Endpunktebene als hoch bewertet. Insgesamt kann mit der Studie CABOSUN daher für alle erhobenen Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Tabelle 4-D: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b><u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
<b>Mortalität</b> <i>Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017</i>		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	<b>Gesamtpopulation</b> HR [95 % KI]: 0,80 [0,53; 1,21] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,6 vs. 21,2 <b>Subgruppe MET-IHC-Status (Interaktion, p=0,0002):</b> Positiv: HR [95 % KI]: 0,29 [0,15; 0,59] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): NE vs. 16,3 Negativ: HR [95 % KI]: 1,42 [0,75; 2,69] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 18,8 vs. 30,8 Fehlend: HR [95 % KI]: 2,85 [0,98; 8,33] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 7,6 vs. 27,0	<u>Gesamtmortalität</u> <b>Gesamtpopulation:</b> Zusatznutzen nicht belegt <b>MET-IHC-Status positiv:</b> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich <b>MET-IHC-Status negativ:</b> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b> <i>Finaler Datenschnitt 15. September 2016 für IRC-bewertete Daten</i>		
Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch IRC (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 0,48 [0,31; 0,74] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 8,6 vs. 5,3	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Gesamtansprechrates – Bewertet durch IRC (ITT-Population)	RR [95 % KI]: 2,26 [0,98; 5,18] Inzidenzrate: 20 % vs. 9 %	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Objektiven Ansprechen – Bewertet durch IRC (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 2,40 [0,76; 7,60] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 4,9 vs. 5,8	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
<i>Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017 für Prüfarzt-bewertete Daten</i>		
Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch Prüfarzt (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 0,57 [0,38; 0,85] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 8,3 vs. 5,4 <b>Subgruppe MET-IHC-Status (Interaktion, p=0,0054):</b>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar <b>MET-IHC-Status positiv:</b> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
	Positiv: HR [95 % KI]: 0,26 [0,13; 0,52] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 12,4 vs. 3,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,81 [0,45; 1,44] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 6,9 vs. 8,2 Fehlend: HR [95 % KI]: 1,64 [0,53; 5,08] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 4,8 vs. 5,2	Ausmaß: nicht-quantifizierbar <b>MET-IHC-Status negativ:</b> Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtansprechrates – Bewertet durch Prüfarzt (ITT-Population)	RR [95 % KI]: 3,07 [1,55; 6,08] Inzidenzrate: 35 % vs. 12 %	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zum Objektiven Ansprechen – Bewertet durch Prüfarzt (ITT- Population)	HR [95 % KI]: 1,28 [0,56; 2,92] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 2,9 vs. 3,1	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<i>Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017</i>		
Zeit bis zum ersten SUE (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,78 [0,50; 1,23] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 9,1 vs. 5,7	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Neben- wirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Safety- Population)	HR [95 % KI]: 0,81 [0,56; 1,19] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 2,4 vs. 2,1	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Neben- wirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,86 [0,43; 1,70] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Neben- wirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,69 [0,09; 5,13] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 25,8 vs. 4,2	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Neben- wirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Anämie (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,34 [0,03; 4,09] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Neben- wirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,81 [0,41; 1,59] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Neben- wirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Diarrhoe (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,73 [0,27; 2,00] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Pankreatitis (Safety-Population)	HR [95 % KI]: NE [NE; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,45 [0,19; 1,05] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. 17,2	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Ermüdung (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,35 [0,12; 1,01] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Untersuchungen (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,37 [0,18; 0,78] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 32,8 vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 54053434,7 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Aspartat Amino-transferase-Werte (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,50 [0,08; 3,11] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,00 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,00 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Neutrophilenzahl vermindert (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,00 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Thrombozytenzahl vermindert (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,10 [0,01; 0,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,17 [0,04; 0,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,59 [0,48; 5,30] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Palmar-plantares Erythrodysaesthesyndrom (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,56 [0,39; 6,29] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Gefäßerkrankungen (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,02 [0,56; 1,85] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Hypertonie (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,15 [0,60; 2,21] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: IMDC Risikokategorie [intermediär/ ungünstig], Knochenmetastasen zu Baseline [ja/ nein]).</p> <p>b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung</p> <p>CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95 % KI: 95 % Konfidenzintervall</p>		

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al., 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur, 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Follow-Up-Datenschnitts (01. Juli 2017) herangezogen. Nach Auswertung des Follow-Up-Datenschnitts wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 43 Todesfälle (54 %) und im Sunitinib-Arm 47 Todesfälle (60 %) verzeichnet. Es ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 20 %

(HR [95%-KI]: 0,80 [0,53; 1,21]). Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 26,6 [14,6, NE] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm (21,2 [16,3; 27,4] Monate).

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal „MET-IHC-Status“ festgestellt. In der Auswertung des Follow-Up-Datenschnitts wurden bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status im Cabozantinib-Arm 13 Todesfälle (41 %) und im Sunitinib-Arm 22 Todesfälle (73 %) verzeichnet, so dass sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 71 % (HR [95%-KI]: 0,29 [0,15; 0,59]) ergibt. Bei Patienten mit negativem MET-IHC-Status wurden im Cabozantinib-Arm 24 Todesfälle (62 %) und im Sunitinib-Arm 16 Todesfälle (53 %) verzeichnet, so dass sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für Tod um 42 % (HR [95%-KI]: 1,42 [0,75; 2,69]) ergibt. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 18,8 [13,5; NE] Monaten unter der im Sunitinib-Arm (30,8 [20,7; NE] Monate). Bei Patienten mit fehlendem MET-IHC-Status wurden im Cabozantinib-Arm 6 Todesfälle (75 %) und im Sunitinib-Arm 9 Todesfälle (50 %) verzeichnet, so dass sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für Tod um das 2,9-fache (HR [95%-KI]: 2,85 [0,98; 8,33]) ergibt. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 7,6 [1,3; 10,5] Monaten unter der im Sunitinib-Arm (27,0 [8,3; NE] Monate).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Gesamtpopulation und für Patienten mit einem negativen MET-IHC-Status nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ergibt.

## 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 (EMA, 2008, 2013). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CABOSUN-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 zum 15. September 2016 den finalen Datenschnitt der IRC-bewerteten Daten dar, zu welchem die mediane progressionsfreie Überlebensdauer 8,6 [6,8; 14,0] Monate im Cabozantinib-Arm und 5,3 [3,0; 8,2] Monate im Sunitinib-Arm betrug. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 52 % (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,74]). Für die IRC-bewerteten Daten wurde keine signifikante Effektmodifikation festgestellt. Der Follow-Up-Datenschnitt zum 01. Juli 2017 stellt die Ergebnisse der Prüfarzt-bewerteten Daten dar, zu welchem die mediane progressionsfreie Überlebensdauer 8,3 [6,5; 12,4] Monate im Cabozantinib-Arm und

5,4 [3,4; 8,2] Monate im Sunitinib-Arm betrug. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 43 % (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,85]). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wird die festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal „MET-IHC-Status“ als nicht fazitrelevant eingestuft, da sich bei positivem und negativem MET-IHC-Status gleichgerichtete Effekte zeigen.

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

### ***Gesamtansprechrare***

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 Gesamtansprechrare operationalisiert. Die Gesamtansprechrare ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Zusätzlich wird auch Zeit bis zum Ansprechen betrachtet.

Für den Endpunkt Gesamtansprechrare stellt der Datenschnitt zum 15. September 2016 die finalen Ergebnisse der IRC-bewerteten Daten dar. Die Teilnehmer erreichten maximal ein partielles Ansprechen, davon 16 Teilnehmer (20 %) im Cabozantinib-Arm und 7 Teilnehmer (9 %) im Sunitinib-Arm. Die Gesamtansprechrare unterschied sich basierend auf der ITT-Population nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 2,26 [0,98; 5,18]). Der Follow-Up-Datenschnitt zum 01. Juli 2017 stellt die finalen Ergebnisse der Prüfarzt-bewerteten Daten dar. 37 Teilnehmer erreichten ein Ansprechen, davon 28 Teilnehmer (35 %) im Cabozantinib-Arm und 9 Teilnehmer (12 %) im Sunitinib-Arm, wobei zwei Teilnehmer im Cabozantinib-Arm ein vollständiges Ansprechen erreichten. Die Gesamtansprechrare unterschied sich basierend auf der ITT-Population statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 3,07 [1,55; 6,08]), das heißt, die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen, war über dreimal höher als im Sunitinib-Arm.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Gesamtansprechen gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

### **UE**

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Safety-Population der Follow-up Analyse (Datenschnitt: 1. Juli 2017). Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen der vorigen Datenschnitte, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

***SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)***

Bei 39 Patienten (50%) im Cabozantinib-Arm und 39 Patienten (54%) im Sunitinib-Arm trat mindestens ein SUE ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung 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 9,1 [5,2; 21,5] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 5,7 [3,5; 8,5] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE um 22 % (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,23]). Es wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017).

***Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$  (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung))***

Bei 56 Patienten (72 %) im Cabozantinib-Arm und 56 Patienten (78 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betrug im Cabozantinib-Arm 2,4 [2,1; 3,7] Monate und im Sunitinib-Arm 2,1 [1,1; 2,5] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,19]).

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wird die festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ als nicht fazitrelevant eingestuft.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017).

***UE, die zum Therapieabbruch führen (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)***

Im Cabozantinib-Arm führten bei 17 Patienten (22 %) und im Sunitinib-Arm bei 17 Patienten (24 %) UE zum Therapieabbruch. In beiden Armen war die mediane Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, nicht schätzbar. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos von UE, die zum Therapieabbruch führen, um 15 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,42; 1,73]). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Effektmodifikationen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, der Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017).

***Spezifische UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$*** 

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. Im Weiteren werden jene spezifischen UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede ergaben.

***PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus der SOC „Untersuchungen“***

Unter Cabozantinib erfuhren 1 % (n=1) aller Patienten mindestens einmal das UE „Thrombozytenzahl vermindert“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Unter Sunitinib zeigte sich hingegen bei 11 % (n=8) mindestens einmal das UE „Thrombozytenzahl vermindert mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Verringerung der Thrombozytenzahl“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,84]).

Dies zeigte sich ebenfalls auf der Ebene der SOC „Untersuchungen“. Hier ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE der SOC „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,78]).

Bezüglich Untersuchungen des CTCAE-Grades  $\geq 3$  wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet und für verminderte Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades  $\geq 3$  wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.

***SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“***

Unter Cabozantinib erfuhren 3 % (n=2) mindestens einmal ein UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Unter Sunitinib zeigte sich bei 11 % (n=8) aller Patienten mindestens einmal ein UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,84]).

Bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des mit CTCAE-Grades  $\geq 3$  wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Für weitere spezifische UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

**Population B2**

In der CABOSUN-Studie sind die Ergebnisse für die Population B2 mit der Gesamtpopulation vergleichbar, für die sich ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Sunitinib gezeigt hat.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### Population B1

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

Tabelle 4-E: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamtmortalität</b>	<u>Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status</u> Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b>	<u>Progressionsfreies Überleben</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtansprechrate</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b>	<u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Untersuchungen</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Thrombozytenzahl vermindert</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der Gesamtschau ergeben sich drei positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen drei Vorteile und keine Nachteile von Cabozantinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-E).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal MET-IHC-Status. Während in der Gesamtpopulation und bei Patienten mit negativem MET-IHC-Status ein Zusatznutzen nicht belegt ist, ergibt sich für Patienten mit positivem MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Bei den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen zeigte Cabozantinib jeweils einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib. Für beide Endpunkte wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und das Gesamtansprechen eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom dar (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Cabozantinib hat zudem einen Vorteil bezüglich dreier schwerer oder schwerwiegender Nebenwirkungen. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im Sicherheitsprofil für alle Patienten und einer erheblichen Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status.**

Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit mittlerem Risiko, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Sunitinib bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhält.

### ***Population B2***

In der Population B2 konnte kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Temsirolimus abgeleitet werden, da für die Teilpopulation der Patienten mit hohem Risiko keine entsprechende Studie vorliegt. Gegenüber Sunitinib zeigt sich wie auch für die Population B1 ein Vorteil.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

### Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI), der mehrere Rezeptor-tyrosinkinasen 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 vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) und Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (MET). Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumorresistenzentwicklung und Metastasierung während der VEGFR-gerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitor (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 Wachstumsfaktor-(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 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko gegenüber der vom Gemeinsamen

Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Der G-BA empfiehlt in Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patienten die folgenden Therapieoptionen als zVT (G-BA, 2017a):

B1. Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1 oder 2): Vergleichstherapie Kombinationstherapie mit Bevacizumab + Interferon-alfa oder Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

B2. Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score  $\geq 3$ ): Vergleichstherapie Temsirolimus

Mit der Studie CABOSUN liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Sunitinib vor. In der Studie sind Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien eingeschlossen. Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber Temsirolimus bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden somit Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Nebenwirkungen herangezogen.

#### 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.*

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind.

Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-F und Tabelle 4-G.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG, 2017).

### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Cabozantinib (Ipsen Pharma GmbH, 2018) erwachsene Patienten (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit nicht vorbehandelten fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gemäß der jeweiligen Fragestellung:

B1. Mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1 oder 2), dies entspricht Patienten mit mittlerem Risiko nach Zulassung (Tabelle 4-F)

B2. Mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score  $\geq 3$ ), dies entspricht Patienten mit hohem Risiko nach Zulassung (Tabelle 4-G)

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Cabozantinib, welches gemäß Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2018) mit einer Dosis von einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os eingenommen wird.

### **Vergleichsintervention**

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (G-BA, 2017a) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

B1. Sunitinib in der zugelassenen Dosierung (Pfizer Pharma GmbH, 2018a) bei Patienten mit mittlerem Risiko (Tabelle 4-F)

B2. Temsirolimus in der zugelassenen Dosierung (Pfizer Pharma GmbH, 2018b) bei Patienten mit hohem Risiko (Tabelle 4-G)

Für einen möglichen indirekten Vergleich für die Fragestellung B2 kommen auch Studien in Betracht, die einen geeigneten Brückenkomparator für den Vergleich mit Temsirolimus in zugelassener Dosierung betrachten (Tabelle 4-G).

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

### **Endpunkte**

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

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. 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 und für Verbraucherschutz, 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 progressionsfreien Überlebens erlauben.

Tabelle 4-F: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B1

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges oder ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os.  Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten $\geq$ Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehen-	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	den unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf (40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2018)).  <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	Sunitinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause  Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität / Symptomatik:</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	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; VerFO: Verfahrensordnung		

Tabelle 4-G: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib in der Fragestellung B2

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges oder intermediäres Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	<p>c) Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os.</p> <p>Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten <math>\geq</math> Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf 40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2018)).</p> <p><u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerFO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.</p> <p>d) Temsirolimus in der zugelassenen Dosierung: Einmal wöchentlich 25 mg per Infusion.</p> <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in Schritten von 5 mg pro Woche erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2018b)).</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	<p>c) Temsirolimus in der zugelassenen Dosierung oder geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich:</p> <p>Für Temsirolimus: Einmal wöchentlich 25 mg per Infusion</p> <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in Schritten von 5 mg pro Woche erfordern</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	(siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). d) Geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich	
E4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität / Symptomatik:</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	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; 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.*

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCTs identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde zunächst nach RCTs, die einen direkten Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Fragestellung B1 oder gegenüber Temsirolimus in der Fragestellung B2 beinhalten. 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. Zusätzlich war für diesen

Fall auch eine Recherche nach RCT mit der zVT und der anderen Vergleichstherapie vorgesehen, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.

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

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 04. April 2018. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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 04. April 2018. 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 für einen 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. Zusätzlich war für diesen Fall auch eine Suche nach RCT mit der zVT und der anderen Vergleichstherapie vorgesehen, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien zu Cabozantinib und zu Temsirolimus wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-F für Fragestellung B1 und Tabelle 4-G für Fragestellung B2) 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

*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)*

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

*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 CABOSUN werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Performance Status berechnet aus Karnofsky performance status (KPS)
- Ethnische Zugehörigkeit
- IMDC-Risikokategorie
- Vorausgegangene Nephrektomie
- Knochenmetastasen
- Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status (MET-IHC-Status)

### **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
  - Gesamtansprechen (Gesamtansprechrage, Zeit bis zum Ansprechen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: nicht erhoben
- Sicherheit und Verträglichkeit
  - Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE):

- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)
- Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen
- Zeit bis zum ersten spezifischen UE mit CTCAE  $\geq 3$

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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG, 2011).

In der CABOSUN-Studie war Gesamtüberleben als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache definiert und wurde zum endpunktspezifischen finalen Datenschnitt 13. Januar 2017 und zusätzlich zum 01. Juli 2017 ausgewertet. 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 Nierenzellkarzinoms 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 Nierenzellkarzinom in allen Organen auftreten und Folgekomplikationen nach sich ziehen. Bei ca. 60 % der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom 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 Nierenzellkarzinom 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 (DGHO, 2018), 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 European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA, 2008, 2013).

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 CABOSUN-Studie wurde der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitprogression, bewertet anhand der (RECIST)-Kriterien (Version 1.1), oder Tod durch jeglichen Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Die Progression wird in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-

Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) für den finalen Datenschnitt (15. September 2016) durch ein verblindetes unabhängiges radiologisches Komitee (IRC) und für alle Erhebungszeitpunkte durch die Prüfarzte beurteilt. Die RECIST-Kriterien wurden gemäß von der WHO entwickelten Kriterien definiert (Eisenhauer et al., 2009; Miller et al., 1981).

### ***Gesamtansprechrates***

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

Laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sollte die ORR nach internationalen Standards definiert werden (z. B. RECIST-, Volumetric RECIST- oder WHO-Kriterien) (EMA, 2013).

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

- Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse (finaler Datenschnitt: 15. September 2016) gemäß der Beurteilung des IRC mit den etablierten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al., 2009) ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) erreicht haben und welches nach  $\geq 28$  Tagen erneut bestätigt wurde.
- Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse gemäß der Beurteilung des Prüfarztes mit den etablierten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al., 2009) ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) erreicht haben und welches nach  $\geq 28$  Tagen erneut bestätigt wurde.

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

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

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

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

In der Studie CABOSUN 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 Inc., 2017).

Das Ansprechen wird in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der Response evaluation criteria in solid tumors RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) für den finalen Datenschnitt (15. September 2016) durch ein verblindetes unabhängiges radiologisches Komitee (IRC) und für alle Erhebungszeitpunkte durch die Prüfarzte beurteilt.

Zusätzlich erfolgt eine Analyse der Zeit bis zum Ansprechen für den finalen Datenschnitt (15. September 2016) und die Follow-up Analyse (1. Juli 2017).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG, 2017). Unerwünschte Ereignisse sollten im Rahmen einer Studie generell erfasst werden (EMA, 1998). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt und zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Cella et al., 2006; 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 unerwünschten Ereignisse der CABOSUN-Studie neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung (ausschließlich Ereignisse des Grades 1–2, die nicht in einer Hospitalisierung resultierten). Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - Führte zum Tod
  - War unmittelbar lebensbedrohlich
  - Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung um  $\geq 24$  Stunden
  - War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt
  - War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch

basierend auf geeigneter medizinischer Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe benötigte, um die oben genannten Folgen zu verhindern.

- Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung, abweichend vom Studienbericht
- Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung
- Zeit bis zum ersten spezifischen UE (jeweils und mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ):
  - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit PT Anämie
  - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit PT Diarrhoe und PT Pankreatitis
  - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit PT Ermüdung
  - SOC Untersuchungen mit PT Blutplättchen-Anzahl vermindert, Neutrophilen-Anzahl vermindert, Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert, Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut, Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte, Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte
  - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit PT Palmarplantares Erythroderma
  - SOC Gefäßerkrankungen mit PT Hypertonie

Die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse erfolgte anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Follow-up Analysen (1. Juli 2017) und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Darüber hinaus wurden spezifische unerwünschte Ereignisse ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild des Nierenzellkarzinoms oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Spezifische UE wurden auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

Schwerwiegende UE, schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und UE, die zum Therapieabbruch führen, wurden ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind in Tabelle 4-H aufgeführt. In der Studie CABOSUN konnten nur 3 Ereignisse identifiziert werden, für die die genannte Definition zutrifft.

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

SOC	PT
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Lymphangiosis carcinomatosa Bösartige Neubildung der Augenhöhle Knochenmetastasen Metastasen im Zentralnervensystem Ovarialmetastasen Metastasen zum Becken Wirbelsäulenmetastasen Hodenmetastasen Metastasenschmerz Nierenzellkarzinom mit Metastasen Nierenkrebs Nierenzellkarzinom Tumor-bedingtes Fieber Tumorschmerzen Tumorthrombose
PT: Preferred term; SOC: System organ class	

### Operationalisierungen der Endpunkte

Zu den patientenrelevanten Endpunkten werden die im Studienbericht beschriebenen Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Außerdem wird, sofern berechenbar, die mediane Überlebensdauer je Behandlungsarm dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das *Hazard ratio* (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (95%-KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Für den dichotomen Endpunkt Gesamtansprechrates werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das *odds ratio* (OR), das relative Risiko (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.

#### 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<sup>4</sup> 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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> 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.*

Für den Vergleich Cabozantinib mit Sunitinib liegt nur eine Studie vor (CABOSUN-Studie). Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden. Für den Vergleich Cabozantinib vs. Temsirolimus liegen keine Daten aus RCT vor. Daher wurden für beide Fragestellungen keine Meta-Analysen durchgeführt.

---

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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), das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse) oder durch das Variieren des Beobachtungszeitraums durchgeführt.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Progressionsfreies Überleben**

Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der ITT-Population auf Basis der Bewertung durch das IRC für den finalen Datenschnitt 15. September 2016. Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt unter Verwendung der Bewertung durch den Prüfarzt für den finalen Datenschnitt und Follow-up Daten.

#### **Sensitivitätsanalysen zu Gesamtüberleben**

Die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgt unter Verwendung der ITT-Population für den finalen Datenschnitt vom 13. Januar 2017. Die Analysen auf Basis von Follow-up Daten stellen somit Sensitivitätsanalysen dar.

#### **Zusatzanalysen und Sensitivitätsanalysen zu Unerwünschten Ereignissen**

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, für den finalen Datenschnitt 15. September 2016 durchgeführt. Zusätzlich werden als Sensitivitätsanalysen Analysen auf Basis der Follow-up-Daten dargestellt.

#### 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 (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  $< 0,05$  ist, wird ein möglicher Zusammenhang von

Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Dann werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Wenn bei binären Daten auch bereits in der Hauptanalyse weniger als 10 Ereignisse eingetreten sind, werden für den entsprechenden Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Wenn eine Subgruppe weniger als 10 Personen umfasst, werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-I: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der CABOSUN-Studie

Subgruppenfaktoren <sup>1</sup>	Subgruppen
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß
ECOG-Performance Status	0, 1, 2
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status 1: Das Merkmal Region wird nicht betrachtet, da die Studie ausschließlich in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt wurde.	

#### 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<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch

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

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

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

„Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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).*

---

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

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

<sup>12</sup> 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde für die Fragestellung B1 kein indirekter Vergleich durchgeführt, da eine direkt vergleichende RCT eingeschlossen werden konnte. Es wurde für die Fragestellung B2 kein indirekter Vergleich durchgeführt, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Temsirolimus in der relevanten Population mit Sunitinib vergleicht.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie- arme
CABOSUN (NCT01835158)	ja	nein	Abgeschlossen	Geplant für bis zu 5 Jahre Studienbeginn: Juli 2013 <b><u>Finaler Datenschnitt:</u></b> <b><u>15. September 2016</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS-Analyse</li> <li>• Gesamtansprechrate</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <b><u>13. Januar 2017</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS-Analyse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <b>Follow-up Daten (1. Juli 2017)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS-Analyse</li> <li>• PFS-Analyse</li> <li>• Gesamtansprechrate</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Cabozantinib vs. Sunitinib
METEOR (NCT01865747)	ja (für die Zweitlinie)	ja	Abgeschlossen	~ 40 Monate Studienbeginn: Juni 2013 <b><u>1. Datenschnitt:</u></b> 22. Mai 2015 <b>PFS-Analyse</b> (primärer Endpunkt, finale Analyse) <b>OS-Analyse</b> (1. Interimanalyse) <b>Gesamtansprechrate</b> (1. Interimanalyse) <b>Skelettassoziierte Ereignisse</b> (1. Interimanalyse) <b>Symptomatik (FKSI-DRS, EQ-VAS)</b> (1. Interimanalyse) <b>UE</b> (1. Interimanalyse)	Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie- arme
				Bericht: 11. Dezember 2015 <b>2. Datenschnitt:</b> 31. Dezember 2015 <b>OS-Analyse</b> (2. Interimanalyse) <b>Gesamtansprechrare</b> (2. Interimanalyse) <b>Skelettassoziierte Ereignisse</b> (2. Interimanalyse) <b>Symptomatik (FKSI- DRS, EQ-VAS)</b> (2. Interimanalyse) <b>UE</b> (2. Interimanalyse) Bericht: 8. Februar 2016 <b>3. Datenschnitt:</b> 2. Oktober 2016 <b>OS-Analyse</b> (finale Analyse) <b>Gesamtansprechrare</b> (finale Analyse) <b>Skelettassoziierte Ereignisse</b> (finale Analyse) <b>Symptomatik (FKSI- DRS, EQ-VAS)</b> (finale Analyse) <b>UE</b> (finale Analyse) Bericht: 14. Februar 2017	
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 20. April 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 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
<b>Fragestellung B1</b>	
METEOR (NCT01865747)	Kriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
<b>Fragestellung B2</b>	
CABOSUN (NCT01835158)	E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
METEOR (NCT01865747)	Kriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

#### 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 4.2.3.2 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 04. April 2018 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-F und Tabelle 4-G 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 318 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=73) wurden die verbleibenden 245 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Für Fragestellung B1 wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 243 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden n=3 Publikation wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen für die Fragestellung B1 drei Publikationen den gesetzten Anforderungen. Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab drei relevante Publikationen, die sich auf die klinische Studie CABOSUN beziehen, davon eine Netzwerk-Metaanalyse (Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018). Die CABOSUN-Studie ist eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die prädefinierten Einschlusskriterien erfüllte (siehe Abbildung 1).

Für Fragestellung B2 wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 245 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab keine relevante Publikation (siehe Abbildung 2).

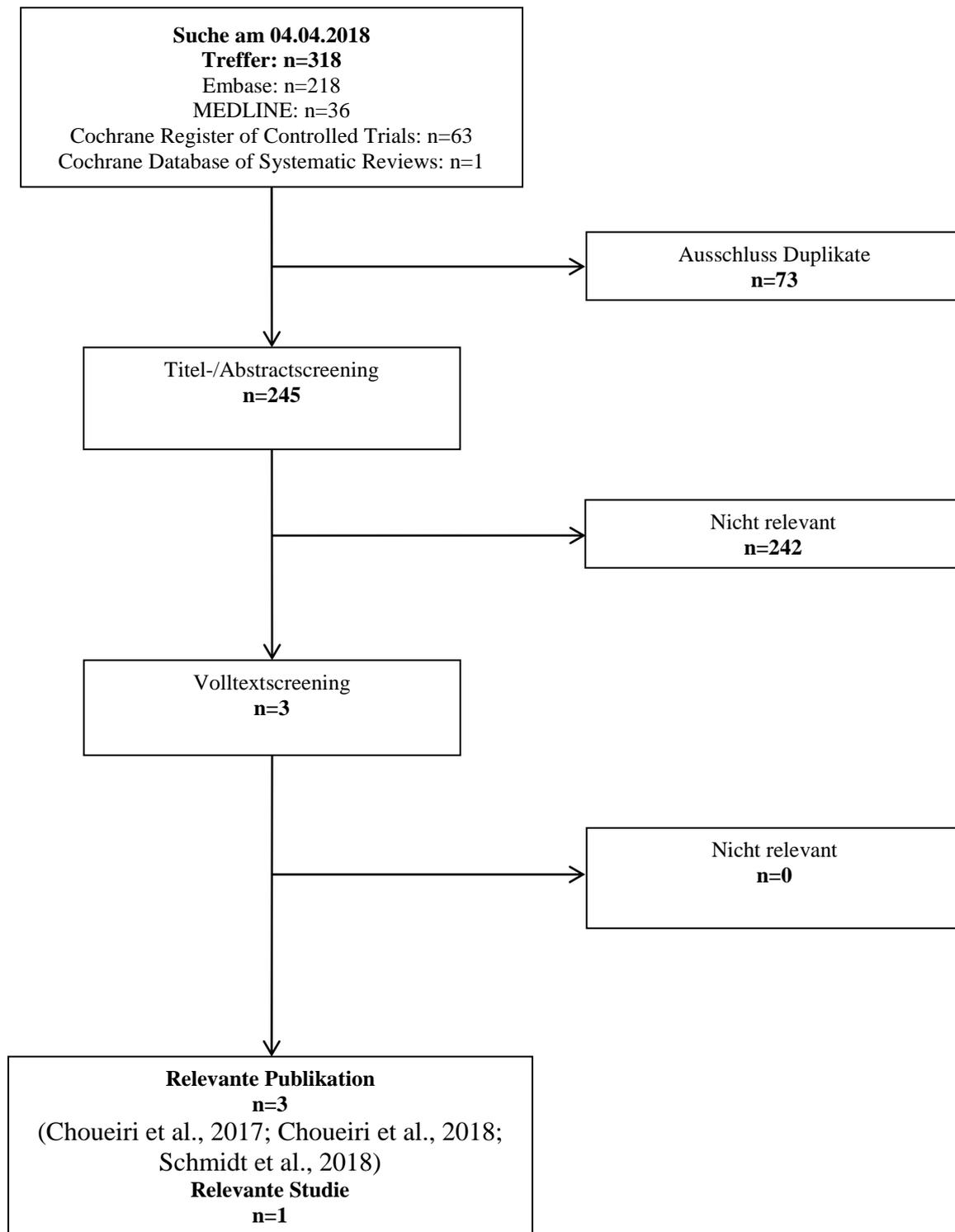


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in der Fragestellung B1

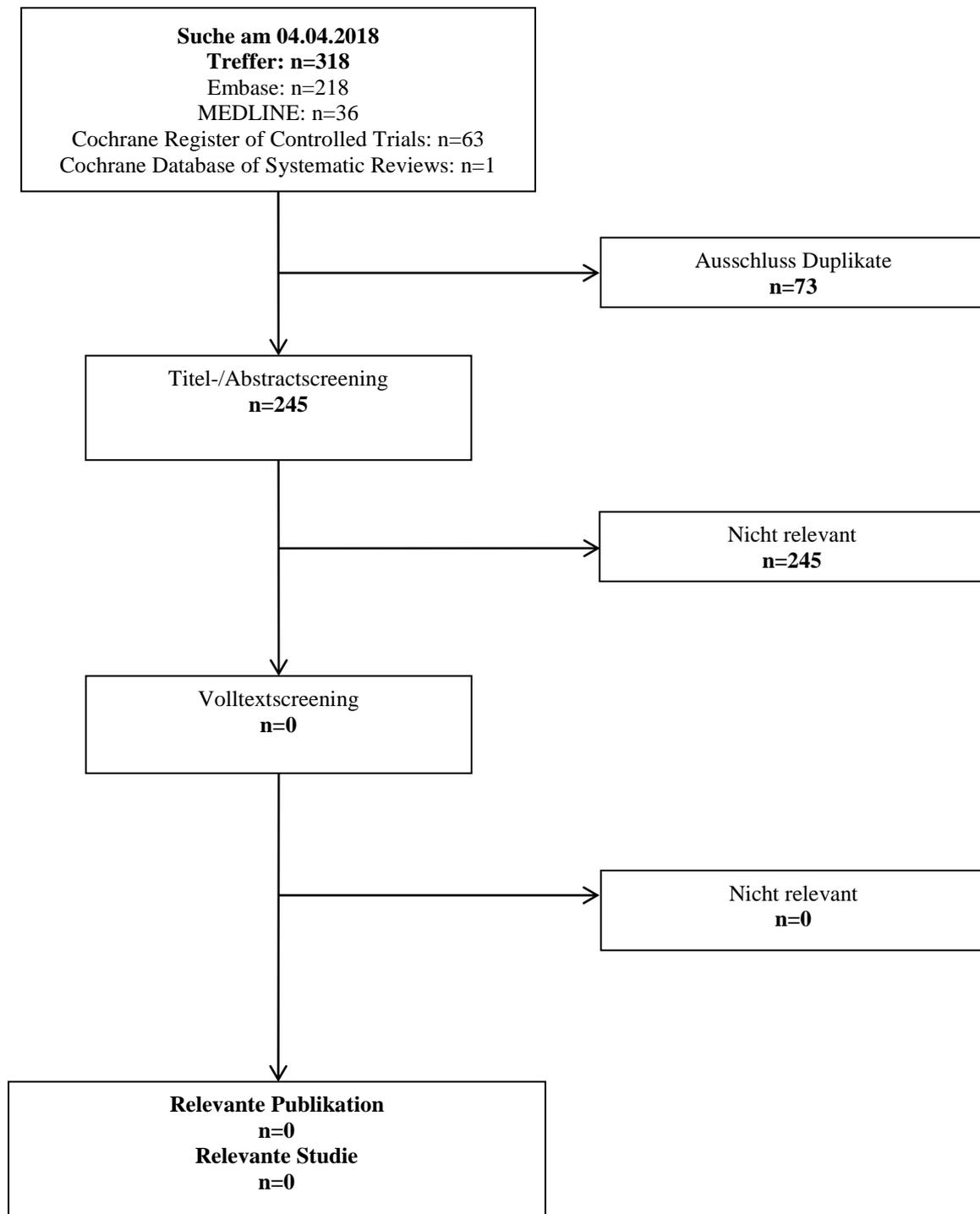


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in der Fragestellung B2

#### 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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
<b>Fragestellung B1</b>				
CABOSUN (NCT01835158)	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov, 2018) WHO-ICTRP (WHO ICTRP, 2018)	ja	ja (Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018)	laufend
<b>Fragestellung B2</b>				
Nicht zutreffend				
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 04. April 2018.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Cabozantinib ergab für die Fragestellung B1 eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die CABOSUN-Studie wurde in zwei der vier Register (Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP) identifiziert. Für die Fragestellung B2 wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>Fragestellung B1</b>						
CABO-SUN (NCT01835158)	ja	nein	ja	ja (Exelixis Inc., 2017)	ja (ClinicalTrials.gov, 2018; WHO ICTRP, 2018)	ja (Chen et al., 2018; Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018)
<b>Fragestellung B2</b>						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
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.						

#### 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, doppel-blind/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
CABOSUN (NCT01835158)	RCT, Phase 2, offen, parallel	Patienten (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem Nierenzellkarzinom	<p><u>ITT-Population:</u> Cabozantinib (n=79) Sunitinib (n=78)</p> <p><u>Safety-Population<sup>1</sup>:</u> Cabozantinib (n=78) Sunitinib (n=72)</p>	<p><u>Run-in-Phase:</u> Screening der Patienten, in dem untersucht wird, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Patienten erhalten unverblindet gemäß Randomisierung entweder Cabozantinib oder Sunitinib, solange der klinische Nutzen unter Behandlung bestehen bleibt, und solange keine inakzeptable Toxizität auftritt oder eine folgende systemische Antikrebs-therapie erforderlich ist. In dieser Zeit unterziehen sie sich periodischen</p>	Multizentrische Studie in 77 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika Seit 07/2013	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1)</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Tumoransprechen anhand der Gesamtansprechrate (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) Unerwünschte Ereignisse</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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	
				<p>Sicherheits- und Tumorbewertungen.</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase:</u>                      Radiologische Endpunkte werden alle 12 Wochen bis Krankheitsprogression bzw. bis 5 Jahre nach Randomisierung erhoben. Der Endpunkt Sicherheit wird zum Zeitpunkt 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet.                      Der Überlebensstatus nach Progression wird bis zum Tod oder bis 5 Jahre nach der Registrierung (Randomisierung) nachverfolgt.</p>			
<p>1: In der Safety-Population befanden sich 78 Patienten unter Cabozantinib (1 Patient des Cabozantinib-Arms wurde randomisiert, erhielt jedoch keine Behandlung) und 72 Patienten unter Sunitinib (6 Patienten des Sunitinib-Arms wurden randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung).                      IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>							

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

Studie	Cabozantinib	Sunitinib	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CABOSUN (NCT01835158)	60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) Cabozantinib, einmal täglich, per os	50 mg Sunitinib, einmal täglich, per os	<p>Patienten im Cabozantinib-Arm wurden angehalten mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Behandlung nichts zu essen.</p> <p><u>Dosisreduktion für Cabozantinib:</u> Bei inakzeptabler Toxizität Reduktion jederzeit möglich. Erste Dosisreduktion von 60 mg auf 40 mg, zweite Reduktion von 40 mg auf 20 mg. Sofern weitere Dosisreduktionen notwendig waren, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen. Im Falle eines unerwünschten Ereignisses, 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. Bei Vornehmen einer Unterbrechung der Dosierung von mehr als sechs Wochen, sollte die Behandlung mit Cabozantinib vollständig eingestellt werden.</p> <p><u>Dosisreduktion für Sunitinib:</u> Bei inakzeptabler Toxizität Reduktion jederzeit möglich. Erste Dosisreduktion von 50 mg auf 37,5 mg, zweite Reduktion von 37,5 mg auf 25 mg. Sofern weitere Dosisreduktionen notwendig waren, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen. Bei Vornehmen einer Unterbrechung der Dosierung von mehr als sechs Wochen, sollte die Behandlung mit Sunitinib vollständig eingestellt werden.</p>
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; UE: unerwünschtes Ereignis			

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

Studie: CABOSUN <sup>a</sup>	ITT-Population		Safety-Population	
	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)	Cabozantinib (N=78)	Sunitinib (N=72)
<b>Alter, Jahre</b>				
Median (Spanne)	63,0 (40–82)	64,0 (31–87)	63,0 (40–82)	64,0 (31–87)
<b>Altersgruppe, n (%)</b>				
< 65 Jahre	45 (57)	42 (54)	44 (56)	38 (53)

	ITT-Population		Safety-Population	
Studie: CABOSUN <sup>a</sup>	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)	Cabozantinib (N=78)	Sunitinib (N=72)
≥ 65 Jahre	34 (43)	36 (46)	34 (44)	34 (47)
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
männlich	66 (84)	57 (73)	66 (85)	52 (72)
weiblich	13 (16)	21 (27)	12 (15)	20 (28)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>				
Weiß	70 (89)	75 (96)	69 (88)	69 (96)
Schwarz oder afro-amerikanisch	3 (4)	2 (3)	3 (4)	2 (3)
Asiatisch	2 (3)	0	2 (3)	0
Andere	5 (6)	1 (1)	5 (6)	1 (1)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1)	0	1 (1)	0
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	1 (1)	0	1 (1)	0
Nicht berichtet	1 (1)	0	1 (1)	0
Unbekannt (Patient unsicher)	2 (3)	1 (1)	2 (3)	1 (1)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>				
0	36 (46)	36 (46)	36 (46)	34 (47)
1	33 (42)	32 (41)	32 (41)	30 (42)
≥ 2	10 (13)	10 (13)	10 (13)	8 (11)
<b>IMDC Risikogruppe, n (%)</b>				
intermediär	64 (81)	63 (81)	64 (82)	57 (79)
ungünstig	15 (19)	15 (19)	14 (18)	15 (21)
<b>Knochenmetastasen, n (%)</b>				
Ja	29 (37)	28 (36)	28 (36)	24 (33)
Nein	50 (63)	50 (64)	50 (64)	48 (67)
<b>MET-IHC-Status, n (%)</b>				
Positiv	32 (41)	30 (38)	32 (41)	29 (40)
Negativ	39 (49)	30 (38)	39 (50)	28 (39)
Fehlend	8 (10)	18 (23)	7 (9)	15 (21)
a: Baseline-Charakteristika (Exelixis Inc., 2017)				
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT: Intention-To-Treat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; n: Anzahl Patienten mit Merkmal; N: Anzahl Patienten gesamt; % = n/N				

*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 CABOSUN ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase II-Studie mit parallelen Gruppen. Nicht-vorbehandelte Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach International mRCC Database Consortium (IMDC) Kriterien wurden mit den Wirkstoffen Cabozantinib oder Sunitinib behandelt. Die Zuordnung zu einem intermediären Risikoprofil erfolgte bei Zutreffen von 1–2 der im Folgenden aufgeführten IMDC Kriterien, die Zuordnung zu einem ungünstigen Risikoprofil erfolgte bei Zutreffen von  $\geq 3$  Kriterien:

- a) Zeitraum von Diagnose Nierenzellkarzinom bis zu Beginn der Systemtherapie ( $\leq 12$  Monate)
- b) Hämoglobin niedriger als Normwert ( $< 13$  g/dl für Männer und  $< 11,5$  g/dl für Frauen)
- c) Korrigiertes Serumkalzium höher als der Normwert
- d) Karnofsky Performance Status  $< 80$  %
- e) Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert
- f) Blutplättchen-Anzahl höher als Normwert

Der MET-IHC Status wurde im Rahmen der Begleitstudie A031203-ST1 erhoben, an der die Patienten separat freiwillig teilnehmen konnten.

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

In der ITT-Population befanden sich 157 Patienten, von denen 79 Patienten in den Cabozantinib-Arm und 78 Patienten in den Sunitinib-Arm randomisiert wurden. Die ITT-Population wurde zur Auswertung aller Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Knochenmetastasen zu Baseline (ja/ nein) und IMDC Risikogruppe (intermediär/ ungünstig). In der Safety-Population befanden sich 78 Patienten unter Cabozantinib (ein Patient des Cabozantinib-Arms wurde randomisiert, erhielt jedoch keine Behandlung) und 72 Patienten unter Sunitinib (sechs Patienten des Sunitinib-Arms wurden randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung). Die Safety-Population wird für die Analyse der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

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 oder inakzeptable unerwünschte Ereignisse auftraten. In dieser Zeit unterzogen sie sich periodischen Sicherheits- und Tumorbewertungen. Nach Beendigung der Behandlung fand eine Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich radiologischer Endpunkte (alle 12 Wochen bis Krankheitsprogression oder 5 Jahre nach Randomisierung, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) und Sicherheit (30 Tage nach letzter Gabe

der Studienmedikation) statt. Nach Progression fand eine Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich Überleben bzw. Folge-Krebserkrankung (alle 6 Monate, bis 5 Jahre nach Randomisierung) statt.

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) und unerwünschte Ereignisse. Die Daten zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate und unerwünschte Ereignisse basieren auf dem finalen Datenschnitt zum 15. September 2016 und der Follow-up Analyse (Datenstand: 1. Juli 2017). Die Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren auf dem finalen Datenschnitt zum 13. Januar 2017 und der Follow-up Analyse (Datenstand: 1. Juli 2017).

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

Datenschnitt	Cabozantinib N=79 <sup>1</sup> bzw. 78 <sup>2</sup> n (%)	Sunitinib N=78 <sup>1</sup> bzw. 72 <sup>2</sup> n (%)	Endpunkte, die für den Zeitpunkt betrachtet wurden
Finaler Datenschnitt (Studienbericht): 15. September 2016 13. Januar 2017	10 (13) 8 (10)	2 (3) 2 (3)	PFS, ORR, Sicherheit und Verträglichkeit OS
Follow-up Analyse: 01. Juli 2017	0 (0)	0 (0)	PFS, OS, ORR, Sicherheit und Verträglichkeit
ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben 1: Intention-to-treat Population 2: Safety-Population			

Tabelle 4-8 zeigt, dass die Zahl der unter Behandlung stehenden Patienten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (Studienbericht) bereits sehr gering war: 10 (13 %) bzw. 8 (10 %) Patienten unter Cabozantinib und 2 (3%) unter Sunitinib. Zum Zeitpunkt der Follow-up Analyse (1. Juli 2017) standen keine Patienten mehr unter Behandlung.

## Charakterisierung der Studienpopulation

### *Demographische und Baseline-Charakteristika*

Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach den Faktoren Knochenmetastasen zu Baseline (ja/ nein) und IMDC Risikogruppe (intermediär/ ungünstig) waren die Patientenanteile der einzelnen Kategorien in den Behandlungsarmen Cabozantinib (n=79) und Sunitinib (n=78) der ITT-Population größtenteils ausgeglichen. Im Cabozantinib-Arm ebenso wie im Sunitinib-Arm waren je 81 % und 19 % der Patienten den IMDC-Risikogruppen intermediär und ungünstig zugeordnet. Im Cabozantinib-Arm hatten 37 % der Patienten Knochenmetastasen zu Baseline, im Sunitinib-Arm waren es 36 %. Die Zuordnung zum ECOG Performance Status 0 / 1 / 2 waren 46 % / 42 % / 13 % im Cabozantinib-Arm und 46 % / 41 % / 13 % im Sunitinib-Arm.

Bezüglich des MET-IHC-Status waren im Cabozantinib-Arm 41 % positiv und 49 % negativ, während im Sunitinib-Arm 38 % positiv und 38 % negativ waren. Der jeweilige Rest wies fehlende Werte bezüglich des MET-IHC-Status auf.

Das mediane Alter war ebenso zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, mit 63 Jahren im Cabozantinib-Arm und 64 Jahren im Sunitinib-Arm. Die Geschlechterverteilung unterschied sich leicht zwischen den Behandlungsarmen. Im Cabozantinib-Arm waren 84 % der Patienten männlich, im Sunitinib-Arm waren lediglich 73 % männlich. Im Cabozantinib-Arm waren 89 % der Patienten ethnisch weiß, jedoch 96 % im Sunitinib-Arm.

In der Safety-Population ließen sich ebenso keine relevanten Ungleichverteilungen zwischen den Behandlungsarmen erkennen.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

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

Mit Ausnahme weniger Patienten (ein Patient des Cabozantinib-Arms und sechs Patienten des Sunitinib-Arms wurden randomisiert, aber nicht behandelt) erhielten alle Patienten der CABOSUN-Studie die ihnen laut Randomisierung zugeordnete Studienmedikation in der in Deutschland gemäß Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2018) vorgesehenen Dosierung und Verabreichungsform (60 mg [40 mg bei Lebensinsuffizienz] Cabozantinib, einmal täglich, per os bzw. 50 mg Sunitinib, einmal täglich nach dem „4/2-Schema“, per os), wobei jeweils Dosisreduktionen möglich waren.

Die demografischen Eigenschaften der CABOSUN-Studienpopulation sind bezüglich der Faktoren Alter, Geschlecht und IMDC-Risikogruppe bzw. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score mit denen von Erstlinien-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Deutschland bedingt vergleichbar (Tabelle 4-9). Diese Aussage stützt sich auf Daten des iomedico Nierenzellkarzinom-Registers aus dem Jahr 2017 (Goebell et al., 2017) für fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom in Erstlinien-Patienten. Der MSKCC-Score weist wie der IMDC-Score Nierenzell-Karzinom Patienten anhand von Risikofaktoren den Risikogruppen günstig (0 Risikofaktoren), intermediär (1–2 Risikofaktor) oder ungünstig (3–5 Risikofaktoren) zu. Die Risikofaktoren dabei sind Lactatdehydrogenase  $> 1,5$  des oberen Normwertes, Karnofsky Index  $< 80$  %, Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes, Calcium (korrigierter Wert)  $> 2,5$  mmol/l ( $> 10$  mg/dl) und Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie  $< 1$  Jahr. Die beiden Scores sind nur bedingt vergleichbar, was die numerischen Unterschiede erklärt (Heng et al., 2013).

Tabelle 4-9: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika CABOSUN vs. RCC-Register

	CABOSUN-Studie		Nierenzellkarzinom-Register
	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)	Erstlinie (N=1,006)
Alter (Jahre) Mittelwert (sd)	62,0, (9,39)	63,6 (11,00)	67,7 (10,3)
Geschlecht, % weiblich	16	27	32
IMDC-Risikogruppen, %			
intermediär	81	81	nicht verfügbar
ungünstig	19	19	
MSKCC-Risikogruppen, %			
günstig	nicht verfügbar	nicht verfügbar	21,1
intermediär			53,1
ungünstig			12,9
unbekannt			12,9
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; 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 CABOSUN-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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CABOSUN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie CABOSUN ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase II-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib und Sunitinib. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Knochenmetastasen bei Studieneinschluss ja/ nein und Risikoprofil entsprechend der International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database (IMDC)-Kriterien intermediär/ ungünstig im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib oder Sunitinib. Die Studienzentren verwendeten hierfür ein interaktives Sprach-/Web-basiertes Dialogsystem. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine zufällige und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für die Studie CABOSUN insgesamt als hoch 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 den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Datenschnitte nach Studienbericht<sup>a</sup></b> <b>15. September 2016</b> (PFS, ORR, Sicherheit und Verträglichkeit) bzw. <b>13. Januar 2017</b> (OS)	<b>Follow-up Analyse<sup>e</sup></b> <b>13. Januar 2017</b> (Sicherheit und Verträglichkeit) <b>1. Juli 2017</b> (OS, PFS, ORR, Sicherheit und Verträglichkeit)
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	ja (13. Januar 2017)	ja (1. Juli 2017)
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben	ja (15. September 2016) <sup>b, c</sup>	ja (1. Juli 2017) <sup>c</sup>
Gesamtansprechrates	ja (15. September 2016) <sup>b, c</sup>	ja (1. Juli 2017) <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Nicht erhoben.		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ )	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
UE, die zum Therapieabbruch führen	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>	ja (15. September 2016)	ja (13. Januar 2017 und 1. Juli 2017)
<p>a: Die im Studienbericht verwendeten Datenschnitte sind für die jeweiligen Endpunkte final.</p> <p>b: Bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>c: Bewertet durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>d: Es wurden unerwünschte Ereignisse folgender SOC und PT als diejenigen, die für das Nierenzellkarzinom relevant und für die Wirkstoffe Cabozantinib und Sunitinib von besonderer Bedeutung sind, dargestellt: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit PT Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit PT Pneumonitis; SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit PT Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit PT Diarrhoe und PT Pankreatitis; SOC Gefäßerkrankungen mit PT Bluthochdruck; SOC Untersuchungen mit PT Blutplättchen-Anzahl vermindert, Neutrophilen-Anzahl vermindert, Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert, Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut, Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte, Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte</p> <p>e: Auf diesen Datenschnitten basiert die Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; Safety-Population: Bestehend aus allen Patienten, die jegliche Gabe einer Studienmedikation erhalten haben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – 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.

In der CABOSUN-Studie sind Patienten mit intermediärem (Population B1) und ungünstigem Risiko (Population B2) nach IMDC-Kriterien eingeschlossen, wobei der Anteil der Population

B2 < 20 % ist. Im folgenden werden die Ergebnisse der Gesamtstudie und die zugehörigen Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.1.1 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
CABOSUN	<p>Die Dauer des Gesamtüberlebens war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Tod durch jeglichen Grund.</p> <p>Für Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts (finaler Datenschnitt 13. Januar 2017 bzw. Follow-up Daten 01. Juli 2017 und zusätzliche Analyse zu prä-finalem Datenschnitt 15.09.2016) am Leben waren oder deren Nachverfolgung dauerhaft nicht möglich war, wurde die Dauer des Gesamtüberlebens zum frühesten Zeitpunkt des Entzugs der Einverständniserklärung zur Nachverfolgung, zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert wurde, rechtszensiert. Der Überlebensstatus der Patienten wurde zu allen geplanten Visiten und nach der Nachbehandlungs-Nachverfolgungs-Visite alle 6 Monate bestimmt. Patienten wurden bis zum Tod oder bis 5 Jahre nach der Studienregistrierung (Randomisierung) nachverfolgt.</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Der formale Hypothesentest zum Vergleich der Studienarme wurde auf Basis der ITT-Population anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Die <i>hazard ratio</i> (HR) wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das hinsichtlich derselben Faktoren wie der Log-Rank-Test stratifiziert wurde, berechnet. Es galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren dieselben hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/ nein) und Zugehörigkeit zu jeweiligem IMDC-Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren: intermediär/ <math>\geq 3</math> Risikofaktoren: ungünstig). Die Stratifizierungsfaktoren wurden vor der Randomisierung erhoben und wie alle Daten der Studie über ein EDC System (Medidata Rave®) erfasst.</p>
<p>EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>	

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

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

Tabelle 4-13: 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
CABOSUN	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zwar handelt es sich bei der CABOSUN-Studie um eine offene Studie, da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup>
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<i>Finaler Datenschnitt 13. Januar 2017</i>							
ITT-Population <sup>b</sup>	79	38 (48)	30,3 [14,6; NE]	78	45 (58)	21,0 [16,3; 27,0]	0,74 [0,47; 1,14]
<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017</i>							
ITT-Population <sup>b</sup>	79	43 (54)	26,6 [14,6; NE]	78	47 (60)	21,2 [16,3; 27,4]	0,80 [0,53; 1,21]
<i>Zusätzliche Analyse: Prä-finaler Datenschnitt 15. September 2016 (Choueiri et al., 2017)</i>							
ITT-Population <sup>b</sup>	79	37 (47)	30,3 [14,6; 35,0]	78	41 (53)	21,8 [16,3; 27,0]	0,80 [0,50; 1,1,26]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib	Sunitinib	Behandlungs- effekt
<p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).</p> <p>b: Für die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde die Verwendung der ITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert.</p> <p>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 bestimmbar bzw. nicht erreicht</p>			

Die Analyse für das Gesamtüberleben wurde basierend auf dem Datenschnitt vom 13. Januar 2017 und der Follow-up Daten vom 1. Juli 2017 durchgeführt. Bei diesen wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 38 (48 %) bzw. 43 (54 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 45 (58 %) bzw. 47 (60 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib-Arm mit 30,3 [14,6; NE] bzw. 26,6 [14,6, NE] Monaten deutlich über der des Sunitinib-Arms mit 21,0 [16,3; 27,0] bzw. 21,2 [16,3; 27,4] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 26 % (HR [95%-KI]: 0,74 [0,47; 1,14]) bzw. um 20 % (HR [95%-KI]: 0,80 [0,53; 1,21]); es wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Abbildung 3 für den finalen Datenschnitt und Abbildung 4 für die Follow-up Analyse stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dar. Bis zum präfinalen Datenschnitt vom 15. September 2016 wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 37 (47 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 41 (53 %) Todesfälle verzeichnet (Choueiri et al., 2017). Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib-Arm mit 30,3 [14,6; 35,0] Monaten deutlich über der des Sunitinib-Arms mit 21,8 [16,3; 27,0] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 20 % (HR [95%-KI]: 0,80 [0,50; 1,1,26]); es wurde keine statistische Signifikanz erreicht (Choueiri et al., 2017).

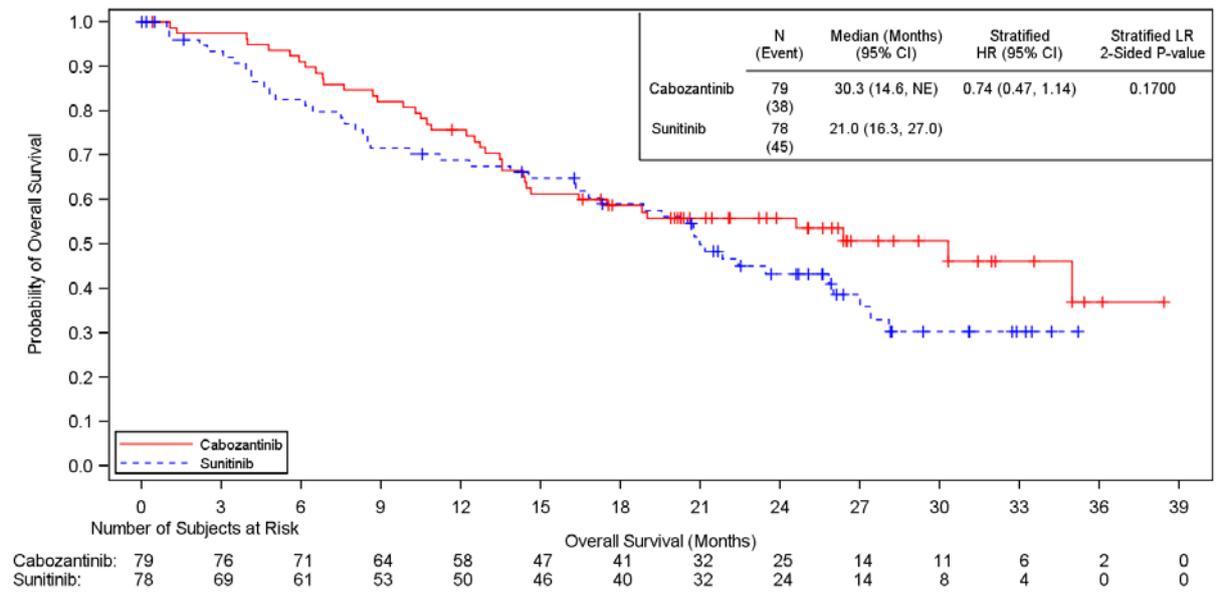


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CABOSUN-Studie – finaler Datenschnitt vom 13. Januar 2017 (ITT-Population)

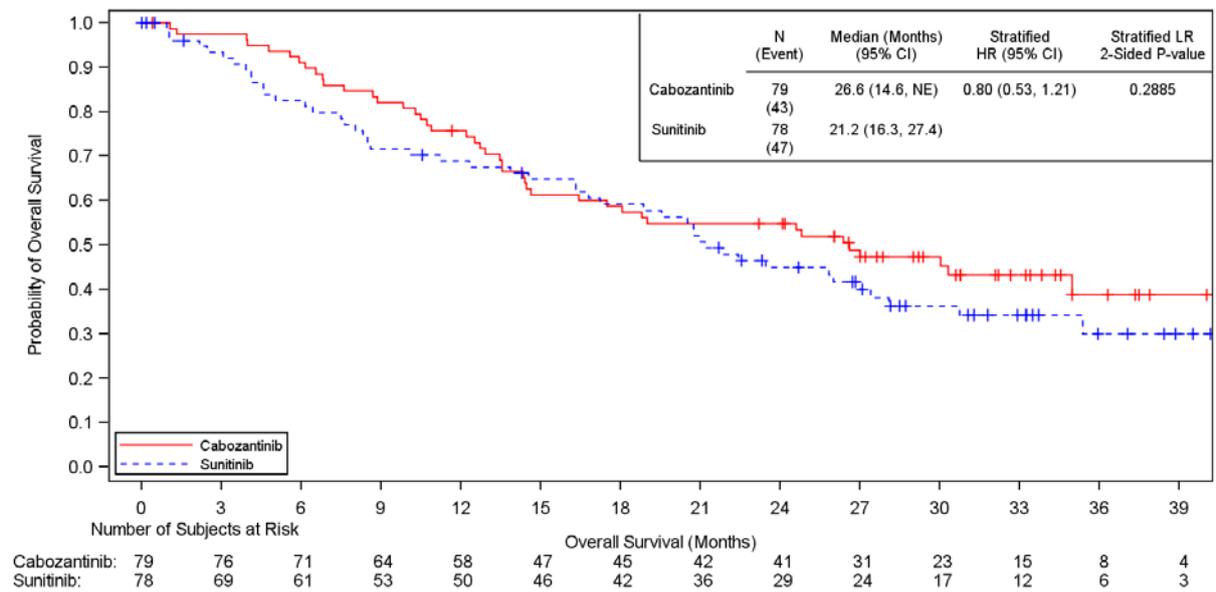


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CABOSUN-Studie – Follow-up Analyse vom 1. Juli 2017 (ITT-Population)

*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
CABOSUN	<p>Die Dauer des progressionsfreien Überlebens war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitprogression oder Tod durch jeglichen Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat).</p> <p>Die Progression wird in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der Response evaluation criteria in solid tumors RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) für den finalen Datenschnitt (15. September 2016) durch ein verblindetes unabhängiges radiologisches Komitee (IRC) und für alle Erhebungszeitpunkte durch die Prüfarzte beurteilt. Nach dem finalen Datenschnitt für diesen Endpunkt (15. September 2016) erfolgte die Beurteilung der Progression anhand bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 nur noch durch den Prüfarzt.</p> <p>Es wurde den FDA-empfohlenen Zensurregeln gefolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurden ausschließlich adäquate Tumorbewertungen zur Bestimmung von Progressen oder Zensurierungen herangezogen. Als adäquate Tumorbewertungen wurden Bewertungen des Tumoransprechens gemäß RECIST (Version 1.1) als komplettes Ansprechen (complete response, CR), partielles Ansprechen (partial response, PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD: kein partielles oder komplettes Ansprechen), progressive Erkrankung (progressive disease, PD) oder nicht zutreffend (not applicable, NA) (keine Zielläsionen zur Baseline) definiert.</li> <li>- 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.</li> <li>- Patienten ohne Progress, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht zensiert worden waren, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung rechtszensiert.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Der formale Hypothesentest zum Vergleich der Studienarme wurde auf Basis der ITT-Population anhand eines stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR wurde anhand eines</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Cox-Regressionsmodells, das hinsichtlich derselben Faktoren wie der Log-Rank-Test stratifiziert wurde, berechnet. Es galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren dieselben hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/ nein) und Zugehörigkeit zu jeweiligem IMDC-Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren: intermediär/ <math>\geq 3</math> Risikofaktoren: ungünstig). Die Stratifizierungsfaktoren wurden vor der Randomisierung erhoben und wie alle Daten der Studie über ein EDC System (Medidata Rave®) erfasst.</p> <p>Die Analysen des progressionsfreien Überlebens waren ereignisgesteuert und sollte planmäßig nach dem Auftreten von mindestens 123 Ereignissen durchgeführt werden oder nach dem Datenschnitt am 15. September 2016 (je nachdem, was zuerst auftrat).</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen für den finalen Datenschnitt</u></p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf den FDA-Zensurregeln und basierend auf den IRC-verblindeten Daten durchgeführt. Dabei wurden die Patienten, die aufgrund der folgenden Gründe zensiert wurden, neu klassifiziert. Grund 1: Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als radiographische Progression ohne Einnahme nicht-Protokoll konforme zielgerichtete Krebstherapie abbrachen oder Grund 2: Patienten, die vor der Krankheitsprogression eine nicht-Protokoll-konforme zielgerichtete Krebstherapie erhalten hatten.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sensitivitätsanalyse Schema 1: Aus Grund 1 zensierte Patienten wurden in beiden Armen als Progressionereignis klassifiziert.</li> <li>2. Sensitivitätsanalyse Schema 2: Aus Grund 1 oder 2 zensierte Patienten wurden in beiden Armen als Progressionereignis klassifiziert.</li> <li>3. Sensitivitätsanalyse Schema 3: Aus Grund 1 zensierte Patienten wurden nur im Cabozantinib-Arm als Progressionereignis klassifiziert und blieben im Sunitinib-Arm zensiert.</li> <li>4. Sensitivitätsanalyse Schema 4: Aus Grund 1 oder 2 zensierte Patienten wurden nur im Cabozantinib-Arm als Progressionereignis klassifiziert und blieben im Sunitinib-Arm zensiert. Hierbei handelte es sich um die konservativste Analyse.</li> </ol> <p>In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Bewertung des Progresses durch den Prüfarzt vorgenommen und folgte den FDA-empfohlenen Zensurregeln.</p>
	<p>CR: Komplettes Ansprechen; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PD: Progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SD: Stabile Erkrankung</p>

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

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

Tabelle 4-16: 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
CABOSUN	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Zwar handelt es sich bei der CABOSUN-Studie um eine offene Studie, allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt progressionsfreies Überleben beruht, für den finalen Datenschnitt (15. September 2016) durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Für die Follow-up Analyse (1. Juli 2017) erfolgte die Bewertung durch den Prüfarzt ebenfalls auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

*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: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup>
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<i>Finaler Datenschnitt 15. September 2017, ITT-Population</i>							
Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln	79	43 (54)	8,6 [6,8; 14,0]	78	49 (63)	5,3 [3,0; 8,2]	0,48 [0,31; 0,74]
Sensitivitätsanalyse Schema 1 <sup>b</sup>	79	44 (56)	8,4 [6,2; 14,0]	78	49 (63)	5,3 [3,0; 8,2]	0,49 [0,32; 0,75]
Sensitivitätsanalyse Schema 2 <sup>b</sup>	79	48 (61)	8,3 [5,7; 12,4]	78	55 (71)	4,3 [2,9; 5,7]	0,48 [0,32; 0,73]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Sensitivitätsanalyse Schema 3 <sup>b</sup>	79	44 (56)	8,4 [6,2; 14,0]	78	49 (63)	5,3 [3,0; 8,2]	0,49 [0,32; 0,75]
Sensitivitätsanalyse Schema 4 <sup>b</sup>	79	48 (61)	8,3 [5,7; 12,4]	78	49 (63)	5,3 [3,0; 8,2]	0,53 [0,35; 0,81]
Sensitivitätsanalyse Bewertet durch Prüf- arzt nach FDA- empfohlenen Regeln	79	56 (71)	8,3 [6,5; 12,4]	78	51 (65)	5,4 [3,4; 8,2]	0,56 [0,37; 0,83]
<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, ITT-Population</i>							
Bewertet durch Prüfarzt nach FDA- empfohlenen Regeln	79	58 (73)	8,3 [6,5; 12,4]	78	52 (67)	5,4 [3,4; 8,2]	0,57 [0,38; 0,85]

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). p-Wert, zweiseitig.

b: Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden Patienten, die aufgrund der folgenden Gründe zensiert wurden, neu klassifiziert. Grund 1: Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als radiographische Progression ohne Einnahme nicht-Protokoll-konforme zielgerichtete Krebstherapie abbrechen oder Grund 2: Patienten, die vor der Krankheitsprogression eine nicht-Protokoll-konforme zielgerichtete Krebstherapie erhalten hatten.

1. Sensitivitätsanalyse Schema 1: Aus Grund 1 zensierte Patienten wurden in beiden Armen als Progressionereignis klassifiziert.
2. Sensitivitätsanalyse Schema 2: Aus Grund 1 oder 2 zensierte Patienten wurden in beiden Armen als Progressionereignis klassifiziert.
3. Sensitivitätsanalyse Schema 3: Aus Grund 1 zensierte Patienten wurden nur im Cabozantinib-Arm als Progressionereignis klassifiziert und blieben im Sunitinib-Arm zensiert.
4. Sensitivitätsanalyse Schema 4: Aus Grund 1 oder 2 zensierte Patienten wurden nur im Cabozantinib-Arm als Progressionereignis klassifiziert und blieben im Sunitinib-Arm zensiert. Hierbei handelte es sich um die konservativste Analyse.

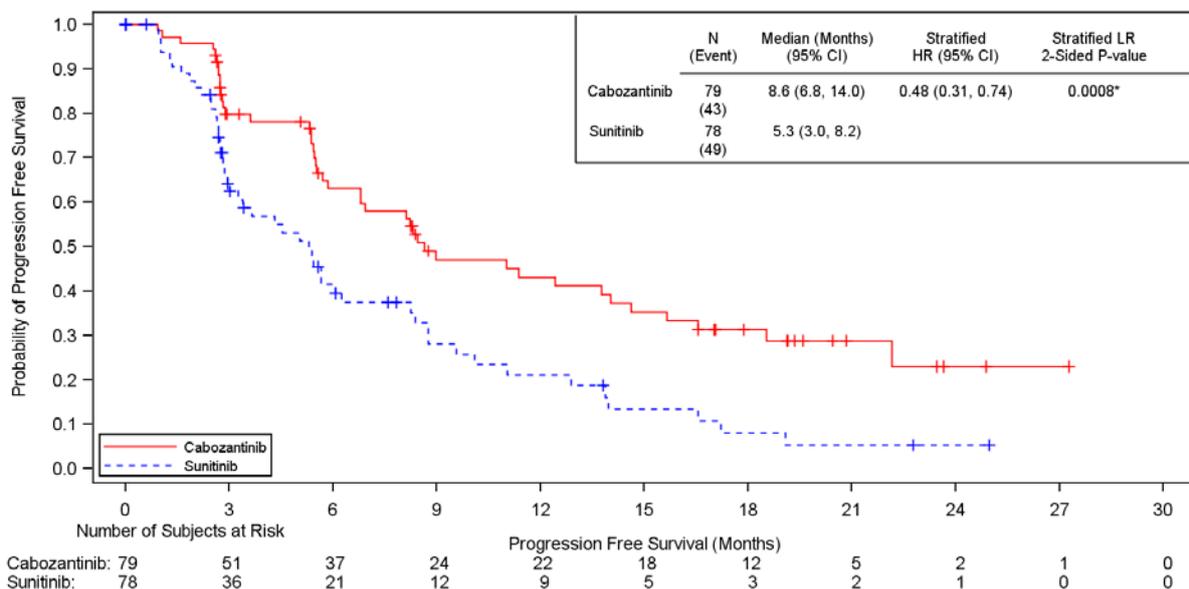
HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Todesfälle

Das Progressionsfreie Überleben ist der primäre Endpunkt der CABOSUN-Studie. Es werden sowohl die finale Datenanalyse (Datenschnitt: 15. September 2016) sowie die Follow-up Analyse (Datenschnitt: 1. Juli 2017) dargestellt. Beide wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt.

In der finalen Datenanalyse auf Basis der IRC-Bewertung wurde in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm bei 43 Patienten (54 %) das Ereignis Tod oder Progression und im Sunitinib-Arm bei 49 Patienten (63 %) das Ereignis Tod oder Progression verzeichnet. Abbildung 5 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dar. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei

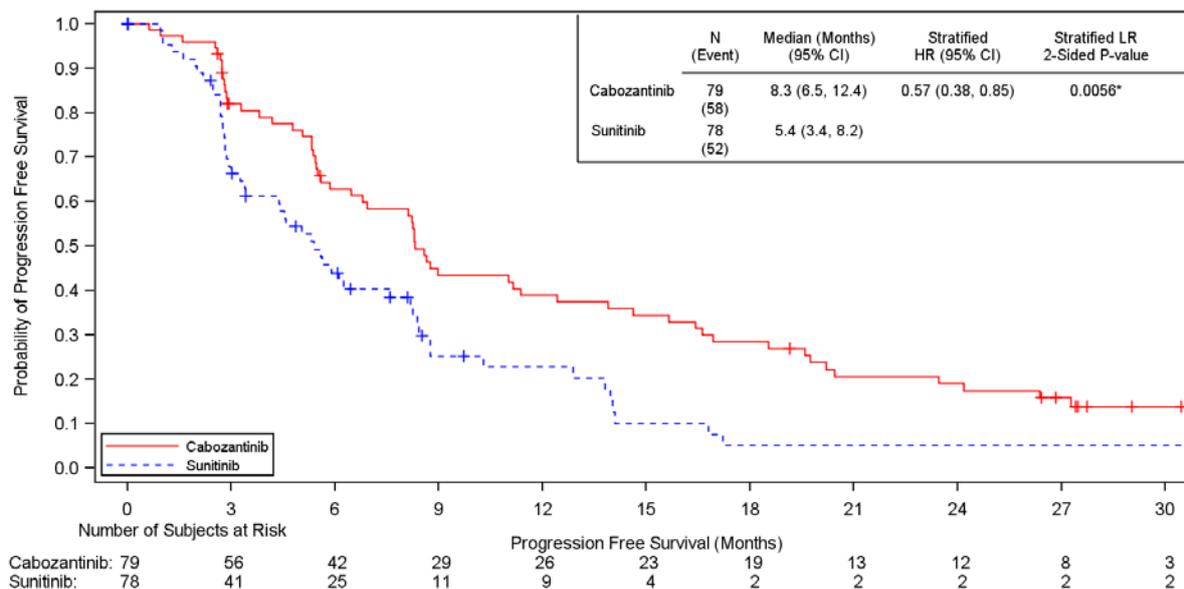
8,6 [6,8; 14,0] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 5,3 [3,0; 8,2] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 52 % (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,74]). Für den gleichen Zeitpunkt ergaben sich auf Basis der Bewertung durch den Prüfarzt ähnliche Ergebnisse: Im Cabozantinib-Arm trat bei 56 Patienten (71 %) das Ereignis Tod oder Progression und im Sunitinib-Arm bei 51 Patienten (65 %) das Ereignis Tod oder Progression verzeichnet. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 8,3 [6,5; 12,4] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 5,4 [3,4; 8,2] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 44 % (HR [95%-KI]: 0,56 [0,37; 0,83]).

Für die Bewertung durch den Prüfarzt ergeben sich für die Follow-up Analyse zum 01. Juli 2017 mit dem finalen Datenschnitt vergleichbare Ergebnisse: Im Cabozantinib-Arm trat bei 58 Patienten (73 %) das Ereignis Tod oder Progression und im Sunitinib-Arm bei 52 Patienten (67 %) das Ereignis Tod oder Progression verzeichnet. Abbildung 6 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dar. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 8,3 [6,5; 12,4] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 5,4 [3,4; 8,2] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 43 % (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,85]).



\*p-Wert  $\leq 0,05$

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 15. September 2016 (ITT-Population, bewertet durch IRC)



\*p-Wert ≤ 0,05

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (ITT-Population, bewertet durch den Prüfarzt)

Die weiteren Sensitivitätsanalysen unterstützen das Ergebnis der Primäranalyse.

*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 Gesamtansprechen – 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 des Gesamtansprechens

Studie	Operationalisierung
CABOSUN	Die Tumorbewertung wurde anhand der objektiven Gesamtansprechrates und der Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Time to response) operationalisiert. <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse (finaler Datenschnitt: 15. September 2016) gemäß der Beurteilung des IRC mit den etablierten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al., 2009) ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>partielles Ansprechen (partial response, PR) erreicht haben und welches nach <math>\geq 28</math> Tagen erneut bestätigt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse gemäß der Beurteilung des Prüfarztes mit den etablierten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al., 2009) ein komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen erreichten, welches nach <math>\geq 28</math> Tagen erneut bestätigt wurde.</li> </ul> <p>Der Hypothesentest zum Vergleich der Gesamtansprechraten zwischen den Studienarmen wurde mittels <i>Fisher's exact test</i> mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Des Weiteren wurden Cochran-Mantel-Haenszel Analysen durchgeführt, um für Stratifikationsfaktoren zu korrigieren.</p> <p>Zeit bis zum objektiven Ansprechen war definiert als Zeit bis zur ersten Dokumentaton einer kompletten bzw. partiellen Ansprache, die auch bei einer nachfolgenden Visite <math>\geq 28</math> Tage später bestätigt wurde</p> <p>Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren dieselben hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/ nein) und Zugehörigkeit zu jeweiligem IMDC-Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren: intermediär/ <math>\geq 3</math> Risikofaktoren: ungünstig). Die Stratifizierungsfaktoren wurden vor der Randomisierung erhoben und wie alle Daten der Studie über ein EDC System (Medidata Rave<sup>®</sup>) erfasst.</p> <p>Darüber hinaus wurde die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (definiert als die Summe der Durchmesser der Zielläsionen) anhand eines Waterfall-Plots dargestellt.</p>
<p>CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); OR: Odds ratio; ORR: Gesamtansprechraten; PD: Progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RR: Relatives Risiko</p>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamtansprechraten 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
CABOSUN	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zwar handelt es sich bei der CABOSUN-Studie um eine offene Studie, allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt Gesamtansprechrates beruht, für die finale Datenanalyse (15. September 2016) durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Für die Follow-up Analyse (1. Juli 2017) erfolgte die Bewertung durch den Prüfarzt ebenfalls auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Gesamtansprechen erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktspezifische Aspekte oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Kriterien 1–4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtansprechrates als hoch eingestuft.

*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.*

### Analyse zu Gesamtansprechrates

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Gesamtansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CABOSUN		Cabozantinib	Sunitinib	Behandlungseffekt
				OR [95%-KI] <sup>a</sup> RR [95%-KI] <sup>a</sup> RD [95%-KI] <sup>a</sup>
<i>Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln, finaler Datenschnitt 15. September 2016</i>				
ITT-Population <sup>b</sup>	N	79	78	
	Bestätigtes komplettes Ansprechen, n (%)	0 (0)	0 (0)	
	Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)	16 (20)	7 (9)	
	Stabile Erkrankung, n (%)	41 (52)	29 (37)	
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	14 (18)	23 (29)	
	Fehlend, n (%)	2 (3)	12 (15)	
	Nicht bewertbar, n (%)	4 (5)	6 (8)	
<b>Gesamtansprechrates n (%)</b>		16 (20)	7 (9)	2,58 [1,00; 6,67] 2,26 [0,98; 5,18] 11,3 [0,4; 22,2]
<i>Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln, Datenschnitt 15. September 2016</i>				
ITT-Population <sup>b</sup>	N	79	78	
	Bestätigtes komplettes Ansprechen, n (%)	1 (1)	0 (0)	
	Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)	25 (32)	9 (12)	
Stabile Erkrankung, n (%)		34 (43)	29 (37)	

Studie: CABOSUN		Cabozantinib	Sunitinib	Behandlungseffekt		
				OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>
Fortschreitende Erkrankung, n(%)		14 (18)	19 (24)			
Fehlend, n (%)		2 (3)	15 (19)			
Nicht bewertbar, n (%)		3 (4)	6 (8)			
<b>Gesamtansprechrates, n (%)</b>		<b>26 (33)</b>	<b>9 (12)</b>	<b>3,76 [1,63; 8,70]</b>	<b>2,85 [1,43; 5,69]</b>	<b>21,4 [8,8; 33,9]</b>
<i>Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln, Follow-up Analyse 1. Juli 2017</i>						
ITT- Population <sup>b</sup>	N	79	78			
	Bestätigtes komplettes Ansprechen, n (%)	2 (3)	0 (0)			
	Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)	26 (33)	9 (12)			
	Stabile Erkrankung, n (%)	32 (41)	29 (37)			
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	14 (18)	19 (24)			
	Fehlend, n (%)	2 (3)	14 (18)			
	Nicht bewertbar, n (%)	3 (4)	7 (9)			
	<b>Gesamtansprechrates, n (%)</b>	<b>28 (35)</b>	<b>9 (12)</b>	<b>4,21 [1,83; 9,69]</b>	<b>3,07 [1,55; 6,08]</b>	<b>23,9 [11,2; 36,6]</b>
a: OR, RR und RD sowie zugehörige KI wurden mit der SAS-Funktion Proc Freq geschätzt.						
b: Für die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtansprechrates wurde die Verwendung der ITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert.						
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; PR: partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SAS: Statistical analysis system; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall						

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates werden sowohl die finale Datenanalyse (Datenschnitt: 15. September 2016) sowie die Follow-up Analyse (Datenschnitt: 1. Juli 2017) dargestellt. Beide wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt.

In der finalen Datenanalyse zum 15. September auf Basis der IRC-Bewertung ergaben sich folgende Ergebnisse: Kein Teilnehmer erreichte ein komplettes Ansprechen. Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm etwa doppelt so viele Patienten wie im Sunitinib-Arm (n=16 (20 %) vs. n=7 Patienten (9 %)). Die Gesamtansprechrates unterschied sich numerisch, war jedoch zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 2,26 [0,98; 5,18]). Abbildung 7 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 90 % der Patienten unter Cabozantinib eine Verkleinerung der Läsionen, während dies nur bei etwa 60 % der Patienten unter Sunitinib der Fall war. Ein Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease) zeigte sich bei 14 Patienten (18 %) im Cabozantinib-Arm und bei 23 Patienten (29 %) im Sunitinib-Arm.

Eine weitere Analyse auf Basis der prüfarztbestätigten Bewertungen des Tumoransprechens (Investigator-Determined, ITT-Population) zum 15. September 2016 zeigte ein zu den IRC-Bewertungen gleichgerichtetes, statistisch signifikant unterschiedliches, Ergebnis des Gesamtansprechens: Cabozantinib n=26 (33 %) vs. Sunitinib n=9 (12 %) (RR [95%-KI]: 2,85 [1,43; 5,69]).

Auf Basis der prüfarztbestätigten Bewertungen des Tumoransprechens ergab sich für die Follow-up Analyse (Stand: 1. Juli 2017) ein mit dem vorherigen Datenschnitt vergleichbares Ergebnis (bei Prüfarzt-Bewertung). Zwei Teilnehmer erreichten ein komplettes Ansprechen. Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm mehr als doppelt so viele Patienten wie im Sunitinib-Arm (n=28 Patienten (35 %) vs. n=9 Patienten (12 %)). Die Gesamtansprechrates war im Cabozantinib-Arm statistisch signifikant höher als im Sunitinib-Arm (RR [95%-KI]: 3,07 [1,55; 6,08]). Eine stabile Erkrankung erreichten 32 Patienten (41 %) im Cabozantinib-Arm und 29 Patienten (37 %) im Sunitinib-Arm. Ein Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease) zeigte sich bei 14 Patienten (18 %) im Cabozantinib-Arm und bei 19 Patienten (24 %) im Sunitinib-Arm.

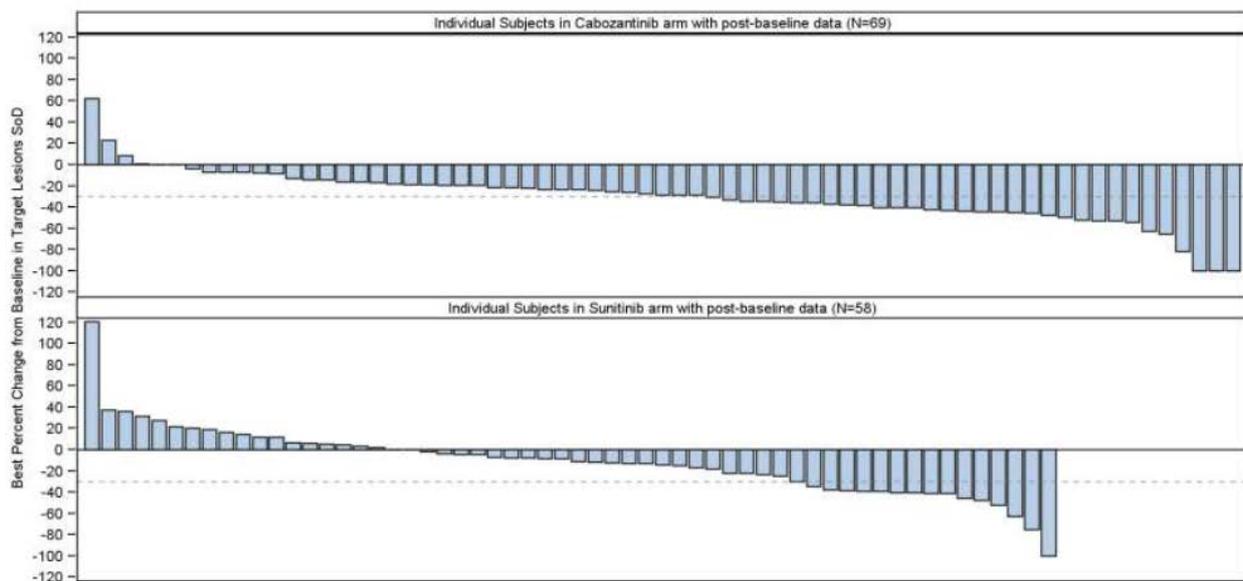


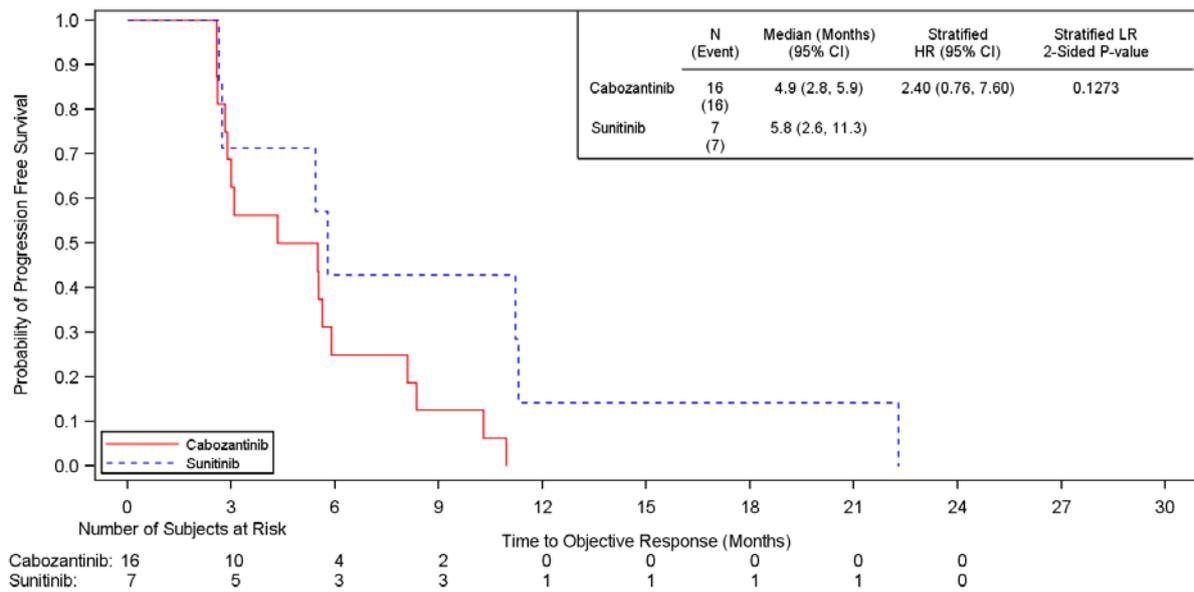
Abbildung 7: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zur Baseline in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 15. September 2016 (ITT-Population, bewertet durch IRC)

**Analyse der Zeit bis zum objektiven Ansprechen**

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Zeit bis zum objektiven Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

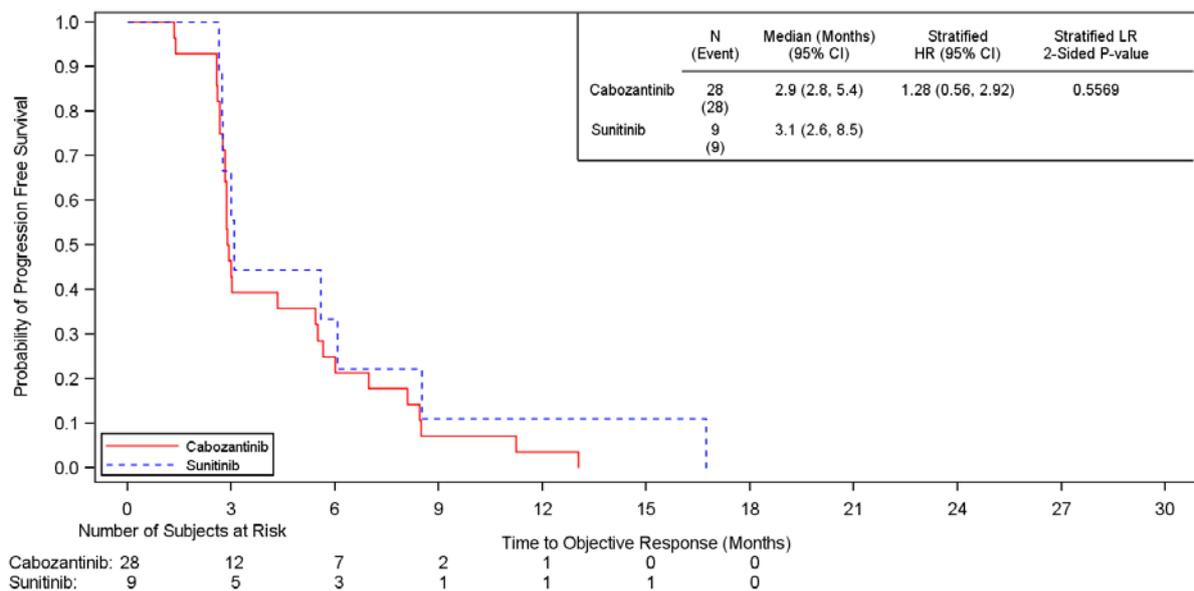
Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a,b</sup>
	N	n (%)	Median <sup>a</sup> (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median <sup>a</sup> (Monate) [95%-KI]	
<i>Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln, Datenschnitt 15. September 2016</i>							
ITT-Population	79	16 (20)	4,9 [2,8; 5,9]	78	7 (9)	5,8 [2,6; 11,3]	2,40 [0,76; 7,60]
<i>Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln, Datenschnitt 15. September 2016</i>							
ITT-Population	79	26 (33)	2,9 [2,8; 5,4]	78	9 (12)	3,1 [2,6; 8,5]	1,30 [0,57; 3,00]
<i>Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln, Follow-up Analyse 1. Juli 2017</i>							
ITT-Population	79	28 (35)	2,9 [2,8; 5,4]	78	9 (12)	3,1 [2,6; 8,5]	1,28 [0,56; 2,92]
a: Berechnet für Patienten, die ein Therapieansprechen (ORR) erreicht haben							
b: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)							
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							

Die 16 (20 %) Teilnehmer des Cabozantinib-Arms, die nach IRC-Bewertung zum 15. September 2016 ein objektives Tumoransprechen erreicht hatten, benötigten zum Erreichen dieses Ansprechens 4,9 (95%-KI: [2,8; 5,9]) Monate. Die 7 (9 %) Teilnehmer des Sunitinib-Arms, die nach IRC-Bewertung zum selben Zeitpunkt ein objektives Tumoransprechen erreicht hatten, benötigten zum Erreichen 5,8 (95%-KI: [2,6; 11,3]) Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum objektiven Ansprechen war nicht signifikant (HR [95%-KI]: 2,40 [0,76; 7,60]). Die Analysen der prüfarzt-bewerteten Daten zum Analysezeitpunkt 15. September 2016 und zum 01. Juli 2017 zeigen vergleichbare Ergebnisse. Abbildung 9 für den finalen Datenschnitt (IRC-bewertet) und Abbildung 10 (prüfarzt-bewertet) stellen die Kaplan-Meier-Plots des Objektiven Ansprechens dar.



\*p-Wert ≤0,05

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten Objektiven Ansprechen in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 15. September 2016 (ITT-Population, bewertet durch IRC)



\*p-Wert ≤0,05

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten Objektiven Ansprechen in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (ITT-Population, bewertet durch den Prüfarzt)

*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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Entfällt, da in der Studie CABOSUN gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben wurde.

#### 4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CABOSUN	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren definiert als laufende, sich verschlechternde Ereignisse oder jegliche unerwünschte Ereignisse, die ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Behandlung abzubrechen, oder Tod, oder Zeitpunkt der Datenschnitts (finaler Datenschnitt 15. September 2016 bzw. Follow-up Analysen 13. Januar bzw. 01. Juli 2017), beobachtet wurde.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt gemäß CTCAE (Version 4) bewertet. Alle erwarteten und unerwarteten UE der CTCAE-Grade 3–5 wurden berichtet, während es im Ermessen des Investigators lag, UE und unerwartete UE der Grade 1–2 zu berichten, sofern sie nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen. Daten zu UE wurden an festgesetzten Terminen (Tag der ersten Dosis, Tag 15 und Tag 29 der Zyklen 1 und 2 und Tag 1 jedes weiteren Zyklus) während der Studie erhoben. Eine Nachverfolgungs-Visite wurde nach Beendigung der Studienmedikation-Gabe durchgeführt. Die Startdaten für UE wurden generell auf die Mitte des Zyklus festgelegt; im Todesfall galt als Startdatum der Todestag.</p> <p>Die Auswertung der UE erfolgte folgendermaßen zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016, sowie zum Datenschnitt der Follow-Up-Analysen am 13. Januar bzw. 01. Juli 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zu schwerwichtigem UE (SUE) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</li> <li>• Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</li> <li>• Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</li> <li>• Zeit bis zum ersten spezifischen UE, jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> </ul> <p>Die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse erfolgte anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Follow-up Analysen (1. Juli 2017) und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Darüber hinaus wurden spezifische unerwünschte Ereignisse ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild des Nierenzellkarzinoms oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Folgende UE werden betrachtet:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit PT Anämie (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>– SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit PT Diarrhoe und PT Pankreatitis (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>– SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit PT Ermüdung (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>– SOC Untersuchungen mit PT Blutplättchen-Anzahl vermindert, Neutrophilen-Anzahl vermindert (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert, Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut, Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte, Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>– SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>– SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>– SOC Gefäßerkrankungen mit PT Hypertonie (jeglich und mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul> <p>Zusätzlich erfolgt im Anhang eine deskriptive Darstellung der UE zum Datenschnitt der Follow-Up-Analyse zum 01. Juli 2017 nach SOC und PT je CTCAE-Grad (Anhang 4-G)</p>
<p>CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; Safety-Population: Bestehend aus allen behandelten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung entsprechend der tatsächlichen Behandlung; PT: bevorzugte Bezeichnung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CABOSUN-Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf Basis der Safety-Population (alle behandelten Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

*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 4-24: Ergebnisse für UE (Analyse der UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup>
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</b>							
<i>Finaler Datenschnitt 15. September 2016, Safety Population</i>							
Zeit bis zum ersten SUE	78	38 (49)	9,1 [5,2; 21,5]	72	37 (51)	6,2 [3,9; 9,1]	0,82 [0,52; 1,31]
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ )	78	56 (72)	2,4 [2,1; 3,7]	72	54 (75)	2,2 [1,1; 2,6]	0,86 [0,59; 1,27]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen	78	16 (21)	NE [NE; NE]	72	16 (22)	NE [NE; NE]	0,85 [0,42; 1,73]
<i>Follow-up Analyse 13. Januar 2017, Safety Population</i>							
Zeit bis zum ersten SUE	78	38 (49)	9,1 [5,2; 21,5]	72	37 (51)	6,2 [3,9; 9,1]	0,82 [0,52; 1,31]
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ )	78	56 (72)	2,4 [2,1; 3,7]	72	54 (75)	2,2 [1,1; 2,6]	0,86 [0,59; 1,27]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen	78	16 (21)	NE [NE; NE]	72	16 (22)	NE [NE; NE]	0,85 [0,42; 1,73]
<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population</i>							
Zeit bis zum ersten SUE	78	39 (50)	9,1 [5,2; 21,5]	72	39 (54)	5,7 [3,5; 8,5]	0,78 [0,50; 1,23]
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ )	78	56 (72)	2,4 [2,1; 3,7]	72	56 (78)	2,1 [1,1; 2,5]	0,81 [0,56; 1,19]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen	78	17 (22)	NE [33,4; NE]	72	17 (24)	NE [8,6; NE]	0,86 [0,43; 1,70]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). 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 bestimmbar bzw. nicht erreicht.							

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung beziehen sich auf die Follow-up Analyse (Stand 1. Juli 2017). Es erfolgt keine Darstellung der Analysen mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, da insgesamt nur bei n = 3 Ereignissen ein Zusammenhang mit einem Progress entsprechend der Definition in Tabelle 4-H erfasst wurde. Generell zeigten die Auswertungen der Follow-up Analyse zum 01. Juli 2017 ähnliche Ergebnisse wie die finale Analyse (Datenschnitt 15. September 2016) und die erste Follow-Up Analyse (Datenschnitt 13. Januar 2017), was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

#### **SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung**

Bei 39 Patienten (50 %) im Cabozantinib-Arm und 39 Patienten (54 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung 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 9,1 [5,2; 21,5] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 5,7 [3,5; 8,5] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 22 % (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,23]). Abbildung 10 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE dar.

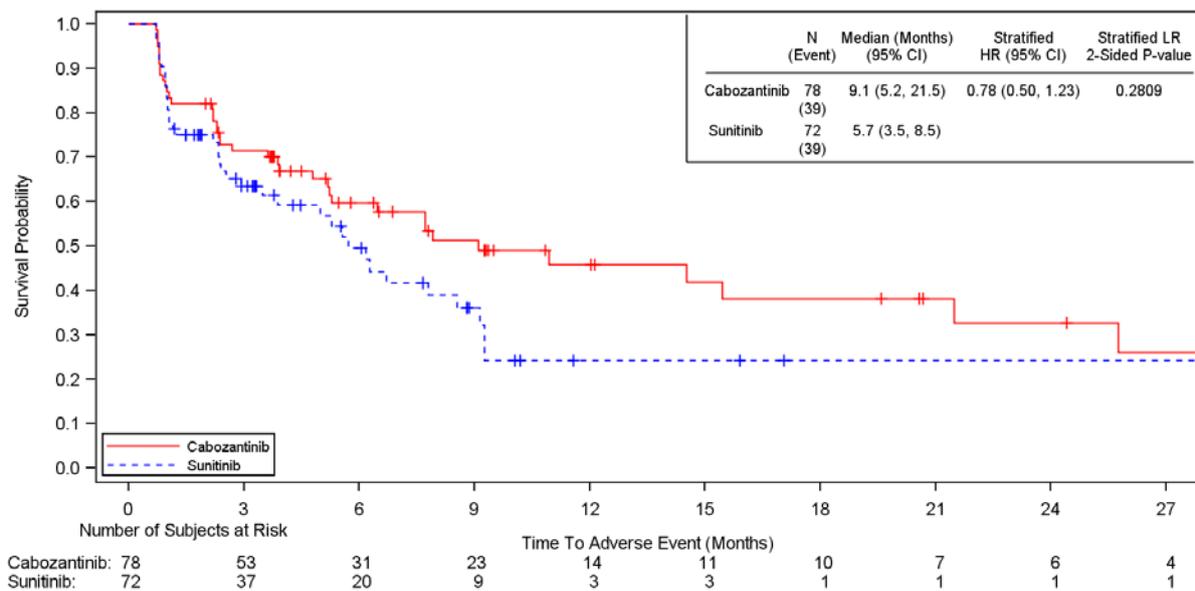


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten SUE (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

### Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Bei 56 Patienten (72 %) im Cabozantinib-Arm und 56 Patienten (78 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betrug im Cabozantinib-Arm 2,4 [2,1; 3,7] Monate und im Sunitinib-Arm 2,1 [1,1; 2,5] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,19]). Abbildung 11 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) dar.

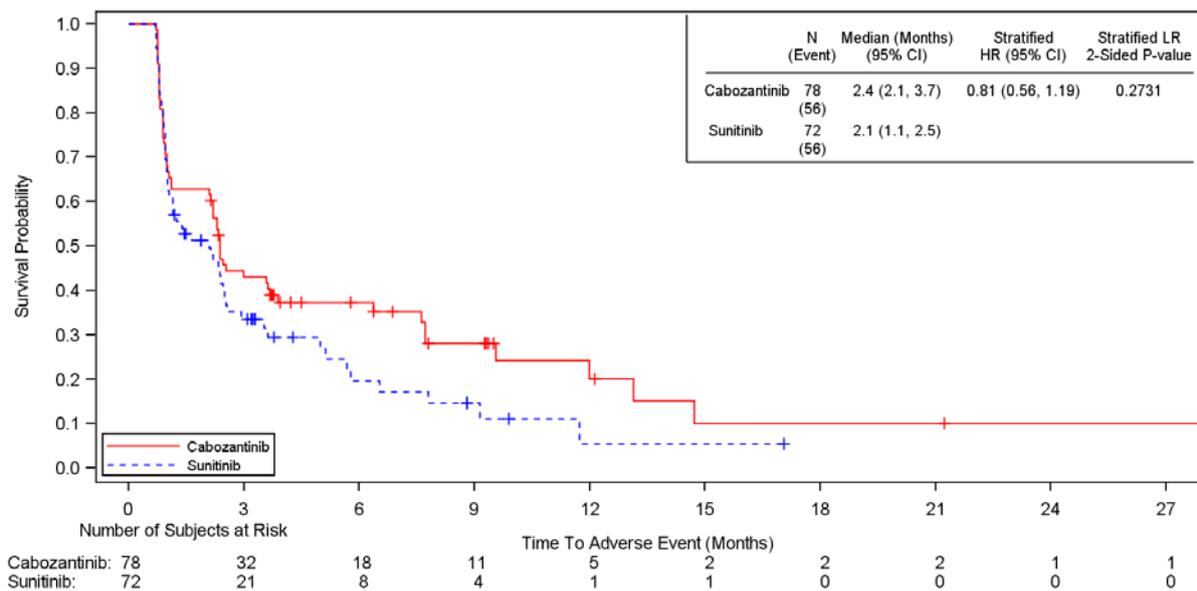


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

### UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Bei 17 Patienten (22 %) im Cabozantinib-Arm und 17 Patienten (24 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung). Die mediane Zeit [95%-KI] bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, betrug im Cabozantinib-Arm NE [33,4; NE] Monate und im Sunitinib-Arm NE [8,6; NE] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos von UE, die zum Therapieabbruch führen, um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,43; 1,70]). Abbildung 12 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, dar.

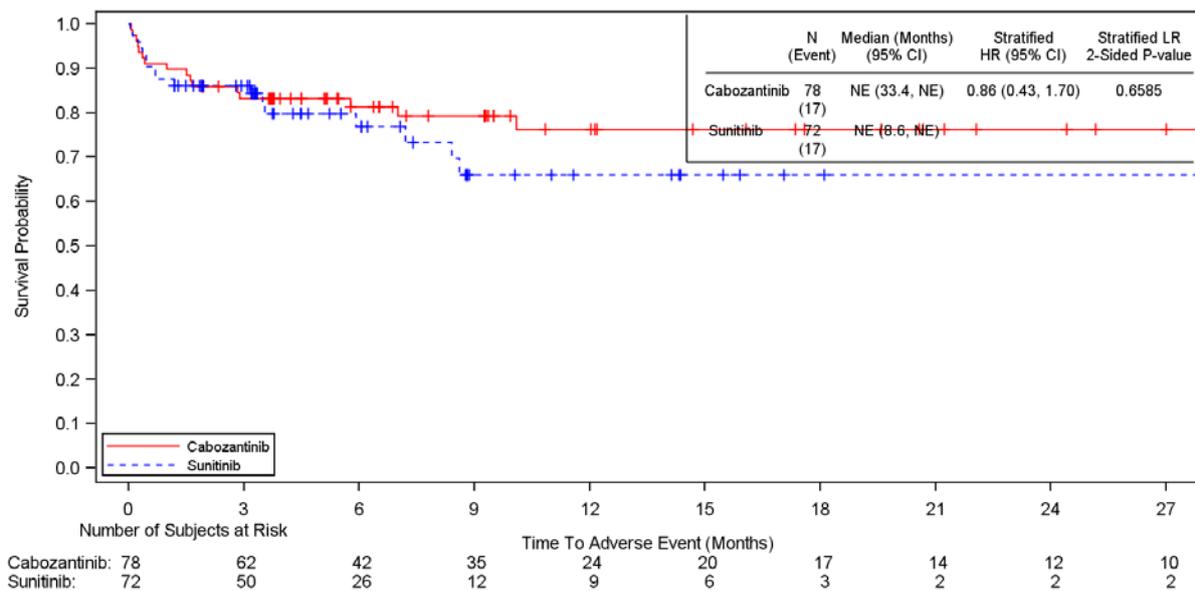


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung), in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

In der folgenden Tabelle 4-25 werden spezifische UE dargestellt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungs- effekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
<i>Finaler Datenschnitt 15. September 2016, Safety Population</i>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	26 (33)	NE [6,7; NE]	72	33 (46)	4,2 [2,9; NE]	0,47 [0,28; 0,80]
Anämie	78	26 (33)	NE [7,7; NE]	72	33 (46)	4,2 [2,9; NE]	0,47 [0,28; 0,79]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	70 (90)	0,9 [0,9; 1,0]	72	60 (83)	1,0 [1,0; 1,1]	1,27 [0,89; 1,81]
Diarrhoe	78	57 (73)	2,2 [2,1; 3,6]	72	39 (54)	2,5 [2,1; 6,5]	1,46 [0,96; 2,22]
Pankreatitis	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	25798634,8 [0,00; NE]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	56 (72)	2,1 [1,0; 2,3]	72	56 (78)	1,1 [1,0; 1,4]	0,79 [0,54; 1,15]
Ermüdung	78	50 (64)	2,2 [1,0; 7,7]	72	49 (68)	1,4 [1,1; 3,5]	0,86 [0,58; 1,29]
Untersuchungen	78	67 (86)	0,9 [0,9; 1,0]	72	58 (81)	1,1 [1,0; 1,2]	1,21 [0,84; 1,74]

<b>Studie: CABOSUN</b>	<b>Cabozantinib</b>			<b>Sunitinib</b>			<b>Behandlungs- effekt</b>
<b>System Organ Class Preferred Term</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monate) [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monate) [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte	78	43 (55)	2,4 [1,0; 16,5]	72	20 (28)	NE [9,1; NE]	2,23 [1,30; 3,82]
Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte	78	47 (60)	2,3 [1,0; 9,3]	72	22 (31)	NE [9,1; NE]	2,33 [1,39; 3,89]
Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	11 (14)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	1,76 [0,60; 5,10]
Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,48 [0,11; 2,06]
Neutrophilenzahl vermindert	78	12 (15)	NE [NE; NE]	72	25 (35)	NE [4,1; NE]	0,33 [0,17; 0,67]
Thrombozytenzahl vermindert	78	30 (38)	NE [5,3; NE]	72	44 (61)	1,5 [1,1; 2,5]	0,47 [0,29; 0,75]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78	31 (40)	NE [5,0; NE]	72	26 (36)	15,7 [5,2; NE]	1,13 [0,67; 1,91]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	49 (63)	2,2 [1,0; 3,6]	72	34 (47)	3,8 [2,4; 13,3]	1,43 [0,92; 2,22]
Palmar-plantares Erythrodysaesthesyndrom	78	33 (42)	NE [2,2; NE]	72	24 (33)	13,3 [4,9; NE]	1,30 [0,77; 2,21]
Gefäßerkrankungen	78	55 (71)	2,1 [1,0; 3,7]	72	39 (54)	2,4 [1,2; 11,7]	1,31 [0,86; 2,00]
Hypertonie	78	52 (67)	2,1 [1,0; 5,4]	72	32 (44)	NE [2,2; NE]	1,55 [0,99; 2,43]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,69 [0,09; 5,13]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Anämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,34 [0,03; 4,09]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	18 (23)	NE [14,7; NE]	72	17 (24)	NE [9,5; NE]	0,87 [0,44; 1,73]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Diarrhoe	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [12,0; NE]	0,73 [0,27; 1,99]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Pankreatitis	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	9 (12)	NE [NE; NE]	72	14 (19)	NE [NE; NE]	0,52 [0,22; 1,21]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Ermüdung	78	5 (6)	NE [NE; NE]	72	12 (17)	NE [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,01]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Untersuchungen	78	10 (13)	NE [NE; NE]	72	21 (29)	NE [7,8; NE]	0,36 [0,17; 0,77]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	0 (0)	NE [NE; NE]	53567147,1 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,10; 5,75]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Neutrophilenzahl vermindert	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Thrombozytenzahl vermindert	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,84]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	7 (10)	NE [15,7; NE]	0,19 [0,04; 0,97]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [NE; NE]	1,61 [0,48; 5,36]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	78	6 (8)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	1,56 [0,39; 6,29]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Gefäßerkrankungen	78	24 (31)	NE [16,0; NE]	72	19 (26)	NE [11,7; NE]	1,14 [0,61; 2,11]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Hypertonie	78	22 (28)	NE [16,0; NE]	72	15 (21)	NE [NE; NE]	1,23 [0,63; 2,40]
<i>Follow-up Analyse 13. Januar 2017, Safety Population</i>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	26 (33)	NE [6,7; NE]	72	33 (46)	4,2 [2,9; NE]	0,47 [0,28; 0,80]
Anämie	78	26 (33)	NE [7,7; NE]	72	33 (46)	4,2 [2,9; NE]	0,47 [0,28; 0,79]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	70 (90)	0,9 [0,9; 1,0]	72	60 (83)	1,0 [1,0; 1,1]	1,27 [0,89; 1,81]
Diarrhoe	78	57 (73)	2,2 [2,1; 3,6]	72	39 (54)	2,5 [2,1; 6,5]	1,46 [0,96; 2,22]
Pankreatitis	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	25798634,8 [0,00; NE]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	56 (72)	2,1 [1,0; 2,3]	72	56 (78)	1,1 [1,0; 1,4]	0,79 [0,54; 1,15]
Ermüdung	78	50 (64)	2,2 [1,0; 7,7]	72	49 (68)	1,4 [1,1; 3,5]	0,86 [0,58; 1,29]

<b>Studie: CABOSUN</b>	<b>Cabozantinib</b>			<b>Sunitinib</b>			<b>Behandlungs- effekt</b>
<b>System Organ Class Preferred Term</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monate) [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monate) [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Untersuchungen	78	67 (86)	0,9 [0,9; 1,0]	72	58 (81)	1,1 [1,0; 1,2]	1,21 [0,84; 1,74]
Erhöhte Alanin Aminotransferase- Werte	78	43 (55)	2,4 [1,0; 16,5]	72	20 (28)	NE [9,1; NE]	2,23 [1,30; 3,82]
Erhöhte Aspartat Aminotransferase- Werte	78	47 (60)	2,3 [1,0; 9,3]	72	22 (31)	NE [9,1; NE]	2,33 [1,39; 3,89]
Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	11 (14)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	1,76 [0,60; 5,10]
Elektrokardiogramm QT-Zeit ver- längert	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,48 [0,11; 2,06]
Neutrophilenzahl vermindert	78	12 (15)	NE [NE; NE]	72	25 (35)	NE [4,1; NE]	0,33 [0,17; 0,67]
Thrombozytenzahl vermindert	78	30 (38)	NE [5,3; NE]	72	44 (61)	1,5 [1,1; 2,5]	0,47 [0,29; 0,75]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78	31 (40)	NE [5,0; NE]	72	26 (36)	15,7 [5,2; NE]	1,13 [0,67; 1,91]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	49 (63)	2,2 [1,0; 3,6]	72	34 (47)	3,8 [2,4; 13,3]	1,43 [0,92; 2,22]
Palmar-plantares Erythrodyssaes- thesiesyndrom	78	33 (42)	NE [2,2; NE]	72	24 (33)	13,3 [4,9; NE]	1,30 [0,77; 2,21]
Gefäßerkrankungen	78	55 (71)	2,1 [1,0; 3,7]	72	39 (54)	2,4 [1,2; 11,7]	1,31 [0,86; 2,00]
Hypertonie	78	52 (67)	2,1 [1,0; 5,4]	72	32 (44)	NE [2,2; NE]	1,55 [0,99; 2,43]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,69 [0,09; 5,13]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Anämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,34 [0,03; 4,09]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	18 (23)	NE [14,7; NE]	72	17 (24)	NE [9,5; NE]	0,87 [0,44; 1,73]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Diarrhoe	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [12,0; NE]	0,73 [0,27; 1,99]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Pankreatitis	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	9 (12)	NE [NE; NE]	72	14 (19)	NE [NE; NE]	0,52 [0,22; 1,21]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Ermüdung	78	5 (6)	NE [NE; NE]	72	12 (17)	NE [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,01]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Untersuchungen	78	10 (13)	NE [NE; NE]	72	21 (29)	NE [7,8; NE]	0,36 [0,17; 0,77]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	0 (0)	NE [NE; NE]	53567147,1 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,10; 5,75]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Neutrophilenzahl vermindert	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Thrombozytenzahl vermindert	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,84]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	7 (10)	NE [15,7; NE]	0,19 [0,04; 0,97]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [NE; NE]	1,61 [0,48; 5,36]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Palmarplantares Erythrodysesthesiesyndrom	78	6 (8)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	1,56 [0,39; 6,29]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Gefäßerkrankungen	78	24 (31)	NE [16,0; NE]	72	19 (26)	NE [11,7; NE]	1,14 [0,61; 2,11]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Hypertonie	78	22 (28)	NE [16,0; NE]	72	15 (21)	NE [NE; NE]	1,23 [0,63; 2,40]
<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population</i>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	29 (37)	25,8 [6,7; 31,4]	72	33 (46)	4,2 [2,6; NE]	0,46 [0,27; 0,78]
Anämie	78	29 (37)	25,8 [7,7; 31,4]	72	33 (46)	4,2 [2,6; NE]	0,46 [0,27; 0,77]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	69 (88)	0,9 [0,9; 1,0]	72	60 (83)	1,0 [0,9; 1,1]	1,16 [0,81; 1,65]
Diarrhoe	78	56 (72)	2,2 [2,1; 3,6]	72	40 (56)	2,5 [1,6; 6,5]	1,32 [0,87; 1,99]
Pankreatitis	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	25798634,8 [0,00; NE]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	57 (73)	2,1 [1,0; 2,3]	72	55 (76)	1,1 [1,0; 1,4]	0,80 [0,55; 1,17]

<b>Studie: CABOSUN</b>	<b>Cabozantinib</b>			<b>Sunitinib</b>			<b>Behandlungs- effekt</b>
<b>System Organ Class Preferred Term</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monate) [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monate) [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Ermüdung	78	51 (65)	2,2 [1,0; 7,7]	72	48 (67)	1,4 [1,1; 3,6]	0,87 [0,58; 1,31]
Untersuchungen	78	66 (85)	0,9 [0,9; 1,0]	72	59 (82)	1,0 [1,0; 1,1]	1,12 [0,78; 1,62]
Erhöhte Alanin Aminotransferase- Werte	78	42 (54)	2,4 [1,0; 16,5]	72	21 (29)	NE [9,1; NE]	2,02 [1,19; 3,43]
Erhöhte Aspartat Aminotransferase- Werte	78	46 (59)	2,4 [1,0; 9,3]	72	23 (32)	NE [9,1; NE]	2,09 [1,26; 3,48]
Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	11 (14)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	1,76 [0,61; 5,13]
Elektrokardiogramm QT-Zeit ver- längert	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,48 [0,11; 2,06]
Neutrophilenzahl vermindert	78	12 (15)	NE [NE; NE]	72	25 (35)	NE [4,1; NE]	0,33 [0,17; 0,67]
Thrombozytenzahl vermindert	78	30 (38)	NE [5,3; NE]	72	44 (61)	1,5 [1,1; 2,6]	0,47 [0,29; 0,75]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78	31 (40)	NE [5,0; NE]	72	26 (36)	15,7 [5,2; NE]	1,13 [0,67; 1,91]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	50 (64)	2,2 [1,0; 3,6]	72	35 (49)	3,8 [2,3; 13,3]	1,36 [0,88; 2,11]
Palmar-plantares Erythrodyseaes- thesiesyndrom	78	33 (42)	NE [2,2; NE]	72	24 (33)	13,3 [4,9; NE]	1,31 [0,77; 2,21]
Gefäßerkrankungen	78	55 (71)	2,1 [1,0; 3,7]	72	40 (56)	2,2 [1,1; 11,7]	1,25 [0,82; 1,90]
Hypertonie	78	52 (67)	2,1 [1,0; 5,4]	72	34 (47)	2,4 [1,2; NE]	1,42 [0,92; 2,20]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,69 [0,09; 5,13]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Anämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,34 [0,03; 4,09]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	18 (23)	NE [14,7; NE]	72	18 (25)	NE [9,5; NE]	0,81 [0,41; 1,59]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Diarrhoe	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [12,0; NE]	0,73 [0,27; 2,00]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Pankreatitis	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
CTCAE-Grad $\geq 3$ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	9 (12)	NE [NE; NE]	72	15 (21)	17,2 [17,2; NE]	0,45 [0,19; 1,05]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungs- effekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Ermüdung	78	5 (6)	NE [NE; NE]	72	12 (17)	NE [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,01]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Untersuchungen	78	12 (15)	32,8 [23,6; NE]	72	22 (31)	NE [7,8; NE]	0,37 [0,18; 0,78]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	0 (0)	NE [NE; NE]	54053434,7 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,50 [0,08; 3,11]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Elektrokardio- gramm QT-Zeit verlängert	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Neutrophilen- zahl vermindert	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Thrombozyten- zahl vermindert	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,84]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [15,7; NE]	0,17 [0,04; 0,84]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [NE; NE]	1,59 [0,48; 5,30]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Palmar-plantar- es Erythrodysesthesiesyndrom	78	6 (8)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	1,56 [0,39; 6,29]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Gefäßerkrankungen	78	24 (31)	NE [16,0; NE]	72	21 (29)	NE [11,7; NE]	1,02 [0,56; 1,85]
CTCAE-Grad $\geq$ 3 Hypertonie	78	22 (28)	NE [16,0; NE]	72	16 (22)	NE [NE; NE]	1,15 [0,60; 2,21]

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).  
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 bestimmbar bzw. nicht erreicht.

### Spezifische UE

Das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems, sowie zum Auftreten einer Anämie zeigte sich zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung signifikant um 54 % reduziert (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: HR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,78]; Anämie: HR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,77]). Abbildung 13 und Abbildung 14 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zu einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems bzw. zu einer Anämie dar.

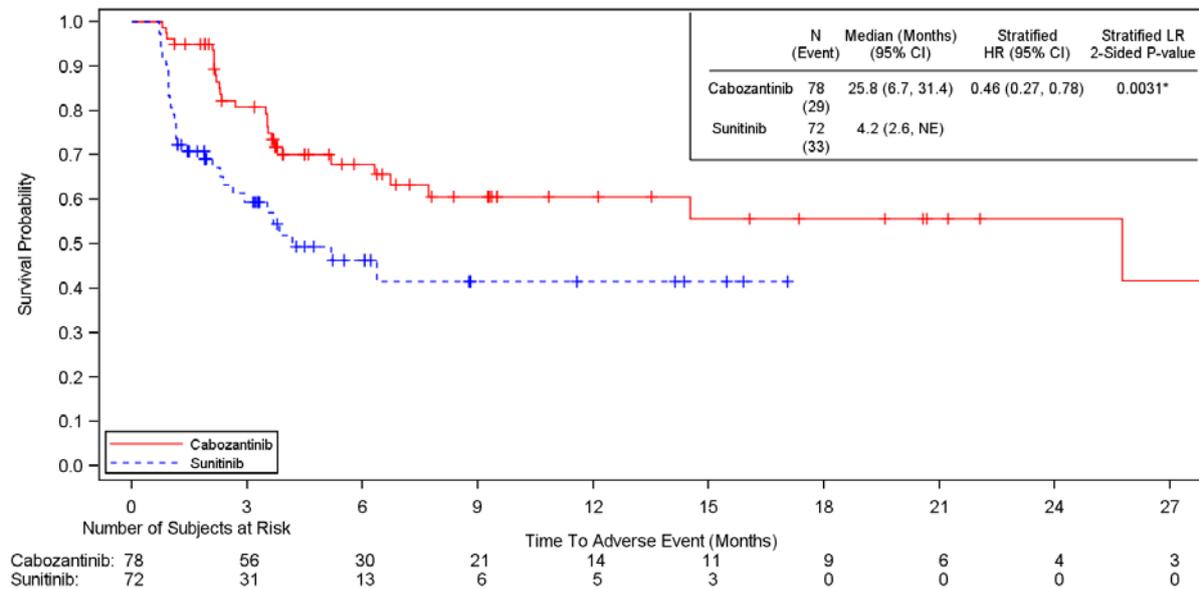


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

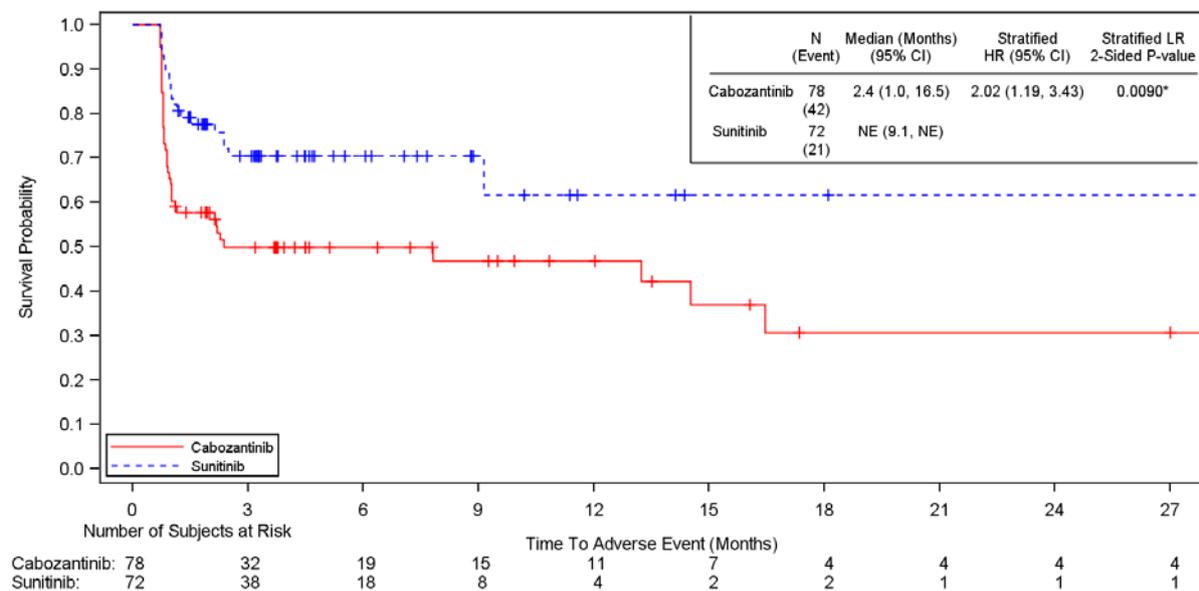


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer Anämie in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

Das Risiko für das Auftreten von Erhöhten Alanin Aminotransferase-Werten und Erhöhten Aspartat Aminotransferase-Werten zeigten sich unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung zum Datenschnitt 01. Juli 2017 signifikant erhöht (HR [95%-

KI]: 2,02 [1,19; 3,43] für Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte und HR [95%-KI]: 2,09 [1,26; 3,48] für Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte). Abbildung 15 und Abbildung 16 stellen die Kaplan-Meier-Kurve für diese Endpunkte dar.

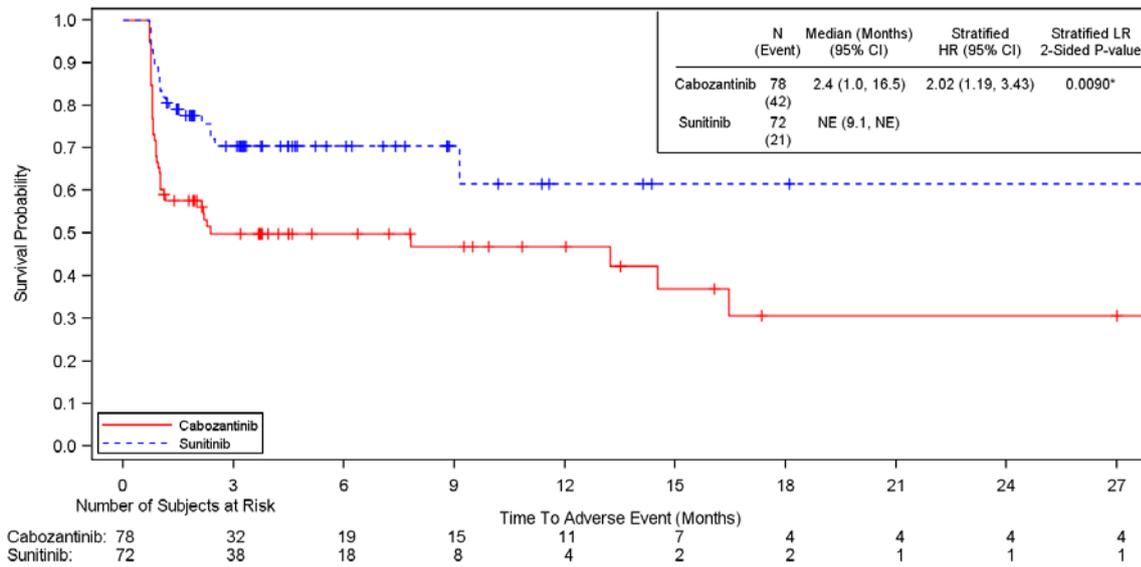


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Erhöhter Alanin Aminotransferase-Werten in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

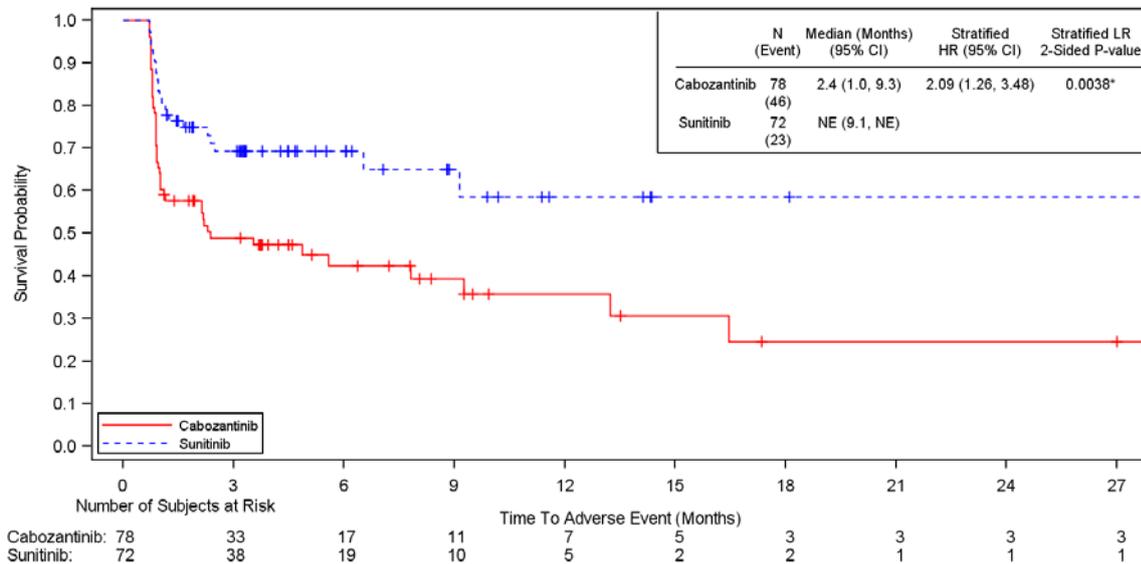


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Erhöhter Aspartat Aminotransferase-Werten in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

Das Risiko für das Auftreten von verminderter Neutrophilenzahl und verminderte Thrombozytenanzahl war zum Datenschnitt des 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung

im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung signifikant um 67 % (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,67] für verminderte Neutrophilenanzahl; 0,47 [0,29; 0,75] für verminderte Thrombozytenanzahl) reduziert. Abbildung 17 und Abbildung 18 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für diese Endpunkte dar.

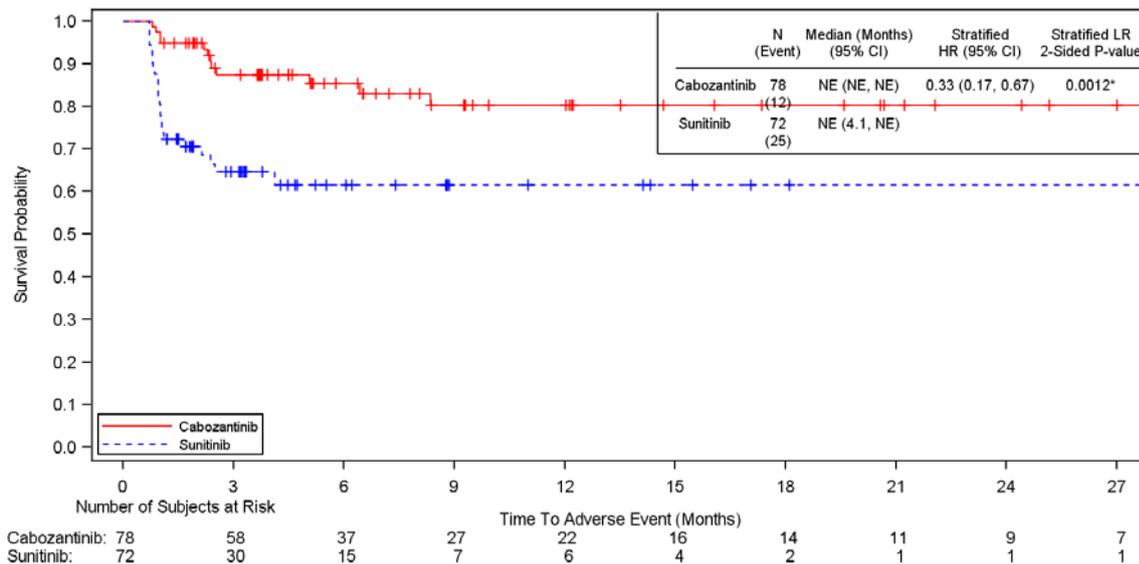


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Neutrophilenzahl vermindert in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

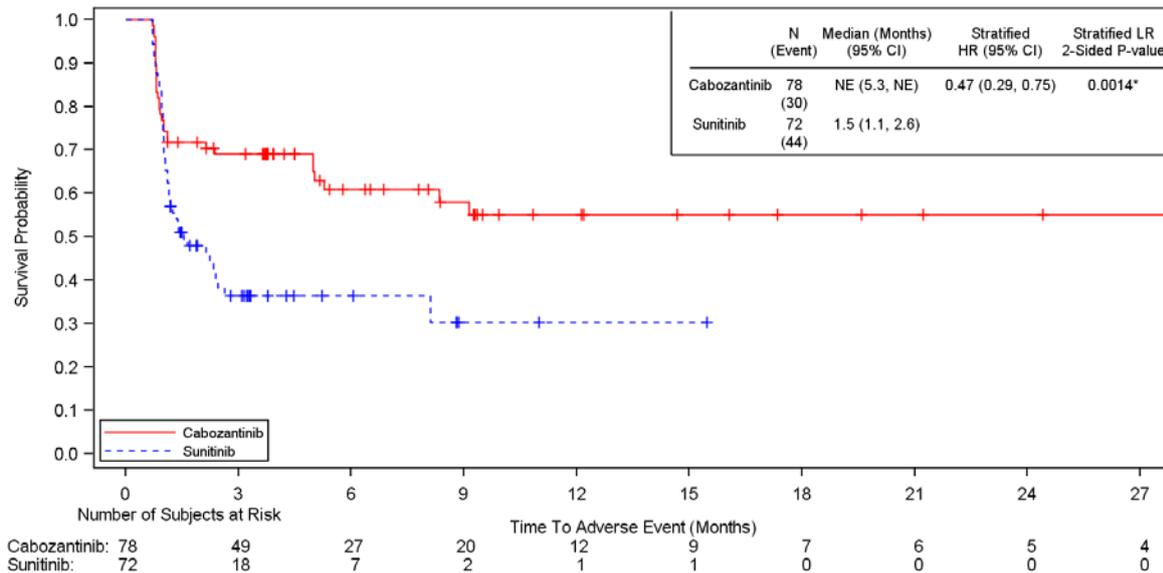


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu Thrombozytenzahl vermindert in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

Das Risiko für das Auftreten einer Untersuchung des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , sowie einer verminderten Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades  $\geq 3$  war zum Datenschnitt des 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung signifikant

um 63 % (CTCAE-Grad  $\geq 3$  Untersuchungen: HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,78]) bzw. 90 % (CTCAE-Grad  $\geq 3$  Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,84]) reduziert. Abbildung 19 und Abbildung 20 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zu einer CTCAE-Grad  $\geq 3$  Untersuchung bzw. zu einer CTCAE-Grad  $\geq 3$  verminderten Thrombozytenzahl dar.

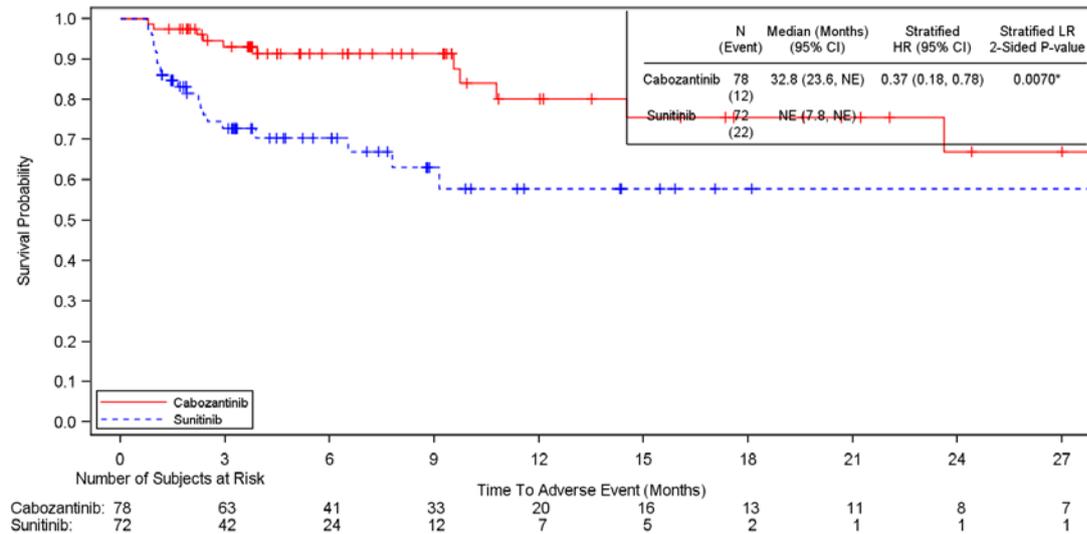


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer CTCAE-Grad  $\geq 3$  Untersuchung in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

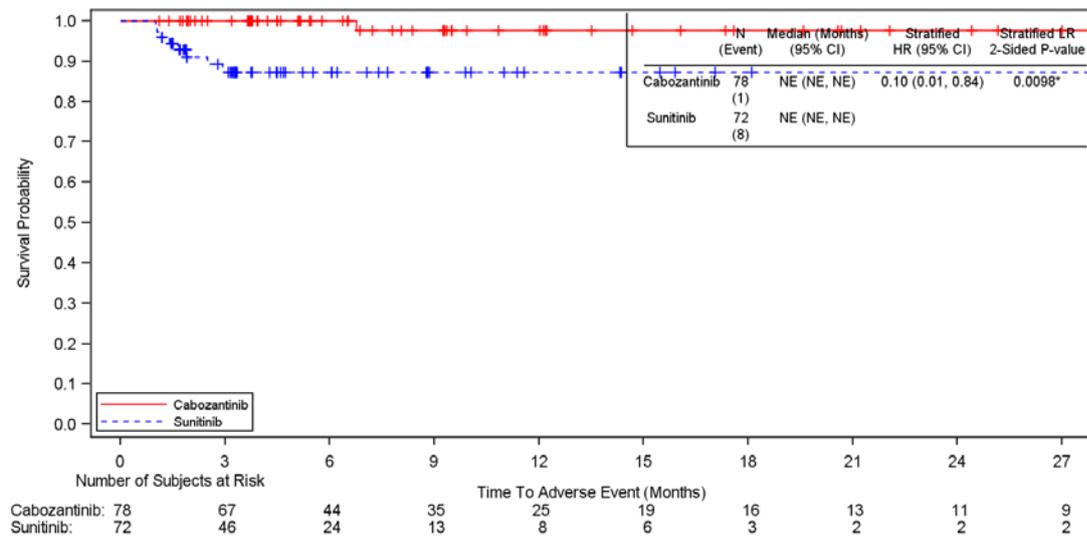


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer CTCAE-Grad  $\geq 3$  verminderten Thrombozytenzahl in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

Das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung der Atemwege des CTCAE-Grades  $\geq 3$  war zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung signifikant um 83 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,84]). Abbildung 21 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zu einer Erkrankung der Atemwege des CTCAE-Grades  $\geq 3$  dar.

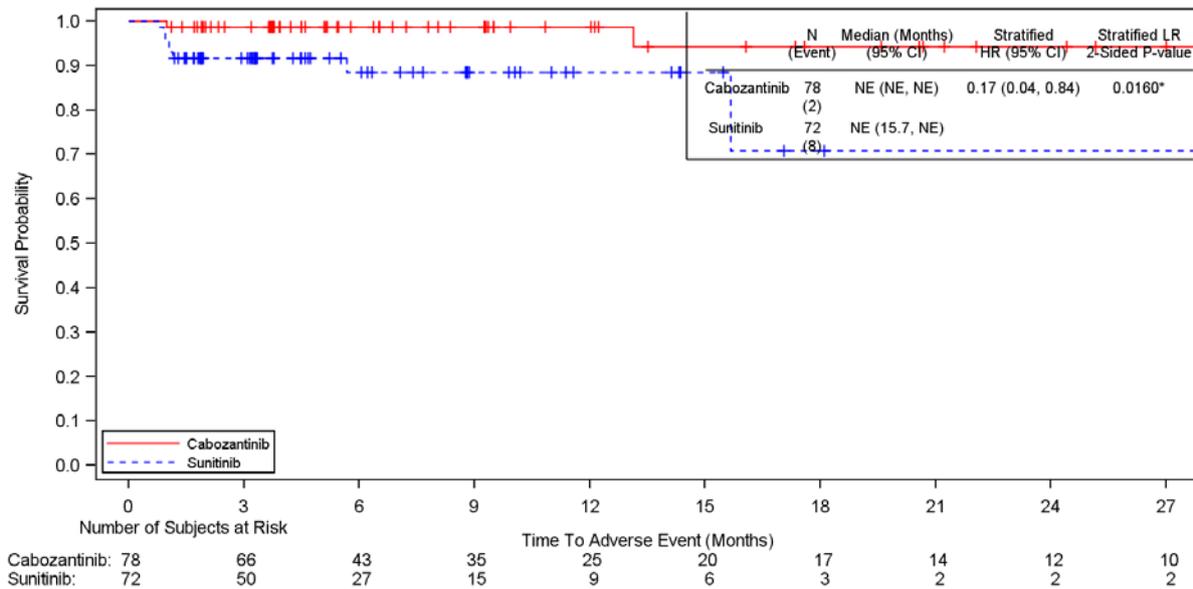


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einer CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankung der Atemwege in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

Für weitere spezifische UE konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden.

Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes zum 15. September 2016 und der Follow-Up Analyse zum 13. Januar 2017 sind numerisch und bezüglich der Signifikanz gleichgerichtet (Tabelle 4-25).

*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 jeweils verfügbaren Datenschnitte. 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 den Follow-up Analysen (Stand: 01. Juli 2017).

In Abschnitt 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 4-26: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben aus der CABOSUN-Studie – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib	
		Finaler Datenschnitt (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,4579	0,5842
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,1083	0,2000
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,2276	0,2672
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,1175	0,1509
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,5705	0,6071
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,4904	0,4708
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,0002*	0,0002*

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus; \*: indiziert p-Wert < 0,05;  
1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung. Für die zusätzliche Analyse zum präfinalen Datenschnitt zum 15.09.2016 sind keine Subgruppenanalysen publiziert (Choueiri et al., 2017).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Interaktionstest für das Subgruppenmerkmal MET-IHC Status zum finalen Datenschnitt (13. Januar 2017,  $p = 0,0002$ ) und zur Follow-Up Analyse (01. Juli 2017,  $p = 0,0002$ ). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-27: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben aus der CABOSUN-Studie – ITT-Population

	Cabozantinib			Sunitinib			
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	n	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI] <sup>1</sup>
<b>MET-IHC-Status (Finaler Datenschnitt, 13. Januar 2017)</b>							
Positiv	32	12 (38)	35,0 [26,4; NE]	30	22 (73)	16,3 [7,5; 21,0]	0,27 [0,13; 0,56]
Negativ	39	20 (51)	18,8 [13,5; NE]	30	14 (47)	26,0 [18,9; NE]	1,31 [0,66; 2,61]
Fehlend	8	6 (75)	7,6 [1,3; 10,5]	18	9 (50)	27,0 [8,3; NE]	3,51 [1,13; 10,91]
<b>MET-IHC-Status (Follow-up Analyse, 1. Juli 2017)</b>							
Positiv	32	13 (41)	NE [26,4; NE]	30	22 (73)	16,3 [7,5; 21,0]	0,29 [0,15; 0,59]
Negativ	39	24 (62)	18,8 [13,5; NE]	30	16 (53)	30,8 [20,7; NE]	1,42 [0,75; 2,69]
Fehlend	8	6 (75)	7,6 [1,3; 10,5]	18	9 (50)	27,0 [8,3; NE]	2,85 [0,98; 8,33]
HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; 95 % KI: 95 %-Konfidenzintervall; 1: HR [95 % KI] aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung							

Zum Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich in der Subgruppe mit positivem MET-IHC Status im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 71 % (HR [95%-KI]: 0,29 [0,15; 0,59]). In den Subgruppen mit negativem oder fehlendem MET-IHC Status zeigten sich numerisch entgegengerichtete Effekte (MET-IHC Status negativ: HR [95%-KI]: 1,42 [0,75; 2,69]; MET-IHC Status fehlend: HR [95%-KI]: 2,85 [0,98; 8,33]) (Tabelle 4-27).

Die Subgruppenanalyse zum MET-IHC-Status zum Auswertungszeitpunkt 13. Januar 2017 zeigte bezüglich des Gesamtüberlebens vergleichbare Effekte (Tabelle 4-27).

**4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT**

Tabelle 4-28: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,7464
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,6726
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,8987
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,3564
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,9014
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,2789
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,1504
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FDA: United States Food and Drug Administration; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung		

Für den Endpunkt Progressionsbereinigtes Überleben („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) ergaben sich für den finalen Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-28). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-29: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib	
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,8352	0,8841
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0803	0,0878
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,7847	0,7967
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,7560	0,8546
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,7409	0,7015
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,5251	0,3931
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,0025*	0,0054*

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FDA: United States Food and Drug Administration; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus; \*: indiziert p-Wert < 0,05; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) zeigte sich ein signifikanter Interaktionstest für das Subgruppenmerkmal MET-IHC-Status zum finalen Datenschnitt (15. September 2016,  $p = 0,0025$ ) und zur Follow-Up Analyse (01. Juli 2017,  $p = 0,0054$ ) (Tabelle 4-29). Die entsprechenden Analysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-30: Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

	Cabozantinib			Sunitinib			HR [95% KI] <sup>1</sup>
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	n	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	
<b>MET-IHC-Status (Finaler Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
Positiv	32	21 (66)	12,4 [8,3; 20,4]	30	21 (70)	3,4 [2,7; 5,6]	0,26 [0,13; 0,52]
Negativ	39	30 (77)	6,9 [5,3; 13,9]	30	20 (67)	8,2 [4,4; 10,3]	0,83 [0,46; 1,47]
Fehlend	8	5 (63)	4,8 [1,0; 8,2]	18	10 (56)	5,2 [1,0; 8,7]	1,64 [0,53; 5,08]
<b>MET-IHC-Status (Follow-up Analyse, 1. Juli 2017)</b>							
Positiv	32	23 (72)	12,4 [8,3; 20,4]	30	21 (70)	3,4 [2,7; 5,6]	0,26 [0,13; 0,52]
Negativ	39	30 (77)	6,9 [5,3; 13,9]	30	20 (67)	8,2 [4,4; 10,3]	0,81 [0,45; 1,44]
Fehlend	8	5 (63)	4,8 [1,0; 8,2]	18	11 (61)	5,2 [1,0; 8,7]	1,64 [0,53; 5,08]
HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung							

Zum Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich in der Subgruppe mit positivem MET-IHC Status im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 74 % (HR [95%-KI]: 0,26 [0,13; 0,52]). In der Subgruppe mit negativem MET-IHC Status zeigte sich ein numerisch gleichgerichteter Effekt, der jedoch nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,81 [0,45; 1,44]). In der Subgruppe mit fehlendem MET-IHC Status war der Effekt numerisch entgegengerichtet (HR [95%-KI]: 1,64 [0,53; 5,08]) (Tabelle 4-30).

Die Subgruppenanalyse zum MET-IHC-Status zum Auswertungszeitpunkt 15. September 2016 zeigte bezüglich des Progressionsfreien Überlebens gleichgerichtete Effekte (Tabelle 4-30).

Die festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal „MET-IHC-Status“ wird als nicht fazitrelevant eingestuft, da sich bei positivem und negativem MET-IHC-Status gleichgerichtete Effekte zeigen.

**4.3.1.3.2.3 Gesamtansprechen – RCT**

Tabelle 4-31: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtansprechrates aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,4326
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,7019
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,5997
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	NE
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8832
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,2032
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,2722
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FDA: United States Food and Drug Administration; IRC: unabhängiges radiologisches Komitee; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; NE: nicht bestimmbar; vs.: versus; 1: p-Werte logistischer Regression		

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) ergaben sich für den finalen Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-31). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-32: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtansprechrate aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib	
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,7824	0,7679
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0590	0,0767
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,4996	0,5161
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,3482	0,3608
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,5660	0,4687
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,1559	0,1707
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,2890	0,2863

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FDA: United States Food and Drug Administration; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus;  
1: p-Werte logistischer Regression

Für den Endpunkt Gesamtansprechrate („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) ergaben sich für beide Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analyse Stand 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-32). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-33: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zeit bis zum Objektiven Ansprechen aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,4680
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,9930
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	<0,0001*
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,2552
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,3431
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	<0,0001*
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,0626
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FDA: United States Food and Drug Administration; IRC: unabhängiges radiologisches Komitee; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunohistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; n.s.: nicht schätzbar; vs.: versus; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: p-Werte logistischer Regression für Patienten, die ein Therapieansprechen (ORR) erreicht haben.		

Für den Endpunkt Zeit bis zum objektiven Ansprechen („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) zeigten sich zum finalen Datenschnitt zum 15. September 2016 signifikante Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale ethnische Zugehörigkeit ( $p < 0,0001$ ) und IMDC-Risikokategorie ( $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-33). Da für beide Subgruppenmerkmale jeweils eine der Ausprägungen weniger als 10 Ereignisse aufwies, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-34: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zeit bis zum Objektiven Ansprechen aus der CABOSUN-Studie („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib	
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,8023	0,9096
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,9926	0,9884
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	<0,0001*	<0,0001*
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,3383	0,2276
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,2958	0,3824
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	<0,0001*	<0,0001*
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,3233	0,4152

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FDA: United States Food and Drug Administration; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus; \*: indiziert p-Wert < 0,05; 1: p-Werte logistischer Regression für Patienten, die ein Therapieansprechen (ORR) erreicht haben.

Für den Endpunkt Zeit bis zum objektiven Ansprechen („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) zeigten sich für beide Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analyse Stand 1. Juli 2017) signifikante Interaktionstests für ethnische Zugehörigkeit ( $p < 0,0001$  für beide Analysezeitpunkte) und IMDC-Risikokategorie ( $p < 0,0001$  für beide Analysezeitpunkte) (Tabelle 4-34). Da für beide Subgruppenmerkmale jeweils eine der Ausprägungen weniger als 10 Ereignisse aufwies, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

**4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT****Schwerwiegende UE**

Tabelle 4-35: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Daten- schnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>SUE (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung)</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,5608	0,5537	0,6773
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,2751	0,2829	0,3116
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9147	0,9114	0,8666
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,5983	0,5962	0,5170
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,7463	0,7333	0,6380
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,2055	0,1954	0,2324
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,4020	0,3999	0,5023
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für den Endpunkt SUE ergaben sich für die Auswertung ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016, Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 01. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-35). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

**Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ )**Tabelle 4-36: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung)</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,9602	0,9602	0,8496
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0044*	0,0044*	0,0023*
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,0875	0,0875	0,1177
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,8247	0,8247	0,8115
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8748	0,8748	0,9448
IMDC- Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,2676	0,2676	0,2908
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,8742	0,8742	0,8690
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunohistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für den Endpunkt schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigten sich für alle Analysezeitpunkte signifikante Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal Geschlecht bei den Analysen ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung ( $p \leq 0,05$  für alle Analysezeitpunkte) (Tabelle 4-36). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-37: Subgruppenanalysen für Endpunkt schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

	Cabozantinib			Sunitinib			HR [95% KI] <sup>1</sup>
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	
<b>Ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	49 (74)	2,3 [1,1; 3,7]	52	36 (69)	2,5 [1,4; 5,0]	1,06 [0,69; 1,62]
weiblich	12	7 (58)	9,2 [0,9; NE]	20	18 (90)	1,1 [1,0; 2,1]	0,28 [0,11; 0,74]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	49 (74)	2,3 [1,1; 3,7]	52	36 (69)	2,5 [1,4; 5,0]	1,06 [0,69; 1,62]
weiblich	12	7 (58)	9,2 [0,9; NE]	20	18 (90)	1,1 [1,0; 2,1]	0,28 [0,11; 0,74]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
männlich	66	49 (74)	2,3 [1,1; 3,7]	52	37 (71)	2,5 [1,2; 5,0]	1,02 [0,66; 1,56]
weiblich	12	7 (58)	9,2 [0,9; NE]	20	19 (95)	1,1 [0,8; 2,1]	0,25 [0,10; 0,67]
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell ohne Stratifizierung							

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) um 75 % (HR [95%-KI]: 0,25 [0,10; 0,67]). Unter männlichen Teilnehmer war der Behandlungseffekt im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm numerisch entgegengerichtet (HR [95%-KI]: 1,02 [0,66; 1,56]) (Tabelle 4-37).

Die Subgruppenanalysen zum Ausprägungsmerkmal des Geschlechtes zu den Auswertungszeitpunkten 15. September 2016 und 13. Januar 2017 zeigten bezüglich des Auftretens eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) gleichgerichtete Effekte (Tabelle 4-37).

Die festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ wird als nicht fazit-relevant eingestuft.

**UE, die zum Therapieabbruch führen**

Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung), aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung)</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,2652	0,2652	0,2775
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,1553	0,1553	0,2129
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,6069	0,6069	0,4652
ECOG- Performance Status	0, 1, 2	0,4575	0,4575	0,5366
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8262	0,8262	0,9144
IMDC-Risikokate- gorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,6706	0,6706	0,6828
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,7010	0,7010	0,6180
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, ergaben sich für die Auswertung ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-38). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

**Spezifische UE mit  $\geq 10$  Ereignissen**

Im Folgenden werden die Interaktionstests der spezifischen UE je System Organ Class mit zugehörigen Preferred Terms, zu denen mindestens 10 Ereignisse auftraten, und darauffolgend die Subgruppenanalysen der Subgruppenmerkmale mit signifikanten Interaktionstests und mindestens 10 Ereignissen dargestellt.

Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,8211	0,8211	0,8712
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0109*	0,0109*	0,0120*
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,7029	0,7029	0,8474
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,5792	0,5792	0,4757
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,0961	0,0961	0,1041
IMDC- Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3423	0,3423	0,3469
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,1422	0,1422	0,1082
<b>Anämie</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,8612	0,8612	0,8332
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0109*	0,0109*	0,0118*
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,6750	0,6750	0,8197
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,6073	0,6073	0,4857
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,1044	0,1044	0,1122
IMDC- Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3488	0,3488	0,3535
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,1336	0,1336	0,1011
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für die spezifischen UE „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ zeigten sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht für alle drei Auswertungszeitpunkte signifikante Interaktionstests (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:  $p = 0,0120$  zum 01. Juli 2017; Anämie:  $p = 0,0118$  zum 01. Juli 2017) (Tabelle 4-39). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

	Cabozantinib			Sunitinib			HR [95% KI] <sup>1</sup>
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	24 (36)	NE [5,2; NE]	52	22 (42)	6,4 [3,5; NE]	0,69 [0,38; 1,23]
Weiblich	12	2 (17)	NE [6,3; NE]	20	11 (55)	2,2 [1,0; 5,2]	0,05 [0,01; 0,43]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	24 (36)	NE [5,2; NE]	52	22 (42)	6,4 [3,5; NE]	0,69 [0,38; 1,23]
weiblich	12	2 (17)	NE [6,3; NE]	20	11 (55)	2,2 [1,0; 5,2]	0,05 [0,01; 0,43]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 1. Juli 2017)</b>							
männlich	66	25 (38)	28,6 [5,2; NE]	52	22 (42)	6,4 [3,5; NE]	0,68 [0,38; 1,21]
weiblich	12	4 (33)	25,8 [6,3; 31,4]	20	11 (55)	2,6 [1,0; 5,2]	0,05 [0,01; 0,43]
<b>Anämie</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	24 (36)	14,5 [6,7; NE]	52	22 (42)	6,4 [3,5; NE]	0,67 [0,38; 1,20]
weiblich	12	2 (17)	NE [6,3; NE]	20	11 (55)	2,2 [1,0; 5,2]	0,05 [0,01; 0,43]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	24 (36)	14,5 [6,7; NE]	52	22 (42)	6,4 [3,5; NE]	0,67 [0,38; 1,20]
weiblich	12	2 (17)	NE [6,3; NE]	20	11 (55)	2,2 [1,0; 5,2]	0,05 [0,01; 0,43]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
männlich	66	25 (38)	14,5 [6,7; NE]	52	22 (42)	6,4 [3,5; NE]	0,67 [0,37; 1,19]
weiblich	12	4 (33)	25,8 [6,3; 31,4]	20	11 (55)	2,6 [1,0; 5,2]	0,05 [0,01; 0,43]
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; *: indiziert $p$ -Wert $< 0,05$ ; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell ohne Stratifizierung							

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion

des Risikos für das „Aufreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ um 95 % (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,43] für Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und 0,05 [0,01; 0,43] für Anämie), während der Effekt unter männlichen Teilnehmern nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,68 [0,38; 1,21] für Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und 0,67 [0,37; 1,19] für Anämie). Die Ergebnisse der beiden weiteren Analysezeitpunkte sind numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Diarrhoe“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,4151	0,4151	0,8079
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,4641	0,4641	0,1788
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9122	0,9122	0,9975
ECOG-Perfor- mance Status	0, 1, 2	0,9881	0,9881	0,9667
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,5156	0,5156	0,5058
IMDC-Risikokate- gorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,7583	0,7583	0,7857
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,2889	0,2889	0,3022
<b>Diarrhoe</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,7877	0,7877	0,9285
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,4857	0,4857	0,3679
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,7816	0,7816	0,8742
ECOG-Perfor- mance Status	0, 1, 2	0,3729	0,3729	0,3654
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,6794	0,6794	0,9129
IMDC-Risikokate- gorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,0778	0,0778	0,1224
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,6137	0,6137	0,5366

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für die spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Diarrhoe“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-41). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-42: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Ermüdung“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,3493	0,3493	0,2209
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0094*	0,0094*	0,0069*
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,5771	0,5771	0,6414
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,5530	0,5530	0,5818
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,9784	0,9784	0,9914
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,4720	0,4720	0,4854
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,8444	0,8444	0,8820
<b>Ermüdung</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,0110*	0,0110*	0,0049*
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0272*	0,0272*	0,0227*

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,5112	0,5112	0,4571
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,9160	0,9160	0,9002
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,4858	0,4858	0,4605
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,6982	0,6982	0,7193
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,9469	0,9469	0,9767
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigten sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht für alle drei Auswertungszeitpunkte signifikante Interaktionstests ( $p = 0,0069$  zum 01. Juli 2017) (Tabelle 4-42).

Für das spezifische UE „Ermüdung“ zeigten sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Alter für alle drei Auswertungszeitpunkte signifikante Interaktionstests (Alter:  $p = 0,0049$  zum 01. Juli 2017; Geschlecht  $p = 0,0227$  zum 01. Juli 2017) (Tabelle 4-42).

Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für spezifische UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Ermüdung“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

	Cabozantinib			Sunitinib			HR [95% KI] <sup>1</sup>
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	50 (76)	2,1 [1,0; 2,2]	52	38 (73)	1,1 [1,0; 3,5]	1,03 [0,67; 1,57]
weiblich	12	6 (50)	5,0 [0,8; NE]	20	18 (90)	1,0 [0,8; 1,5]	0,33 [0,13; 0,87]

	Cabozantinib			Sunitinib			
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI] <sup>1</sup>
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	50 (76)	2,1 [1,0; 2,2]	52	38 (73)	1,1 [1,0; 3,5]	1,03 [0,67; 1,57]
weiblich	12	6 (50)	5,0 [0,8; NE]	20	18 (90)	1,0 [0,8; 1,5]	0,33 [0,13; 0,87]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 1. Juli 2017)</b>							
männlich	66	50 (76)	2,1 [1,0; 2,2]	52	37 (71)	1,2 [1,0; 3,5]	1,07 [0,70; 1,63]
weiblich	12	7 (58)	5,0 [0,8; 28,6]	20	18 (90)	1,0 [0,8; 1,1]	0,32 [0,12; 0,84]
<b>Ermüdung</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	44 (67)	2,1 [1,0; 4,9]	52	33 (63)	2,2 [1,1; 5,1]	1,09 [0,70; 1,72]
weiblich	12	6 (50)	5,0 [0,9; NE]	20	16 (80)	1,1 [0,9; 2,2]	0,33 [0,12; 0,90]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	44 (67)	2,1 [1,0; 4,9]	52	33 (63)	2,2 [1,1; 5,1]	1,09 [0,70; 1,72]
weiblich	12	6 (50)	5,0 [0,9; NE]	20	16 (80)	1,1 [0,9; 2,2]	0,33 [0,12; 0,90]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
männlich	66	44 (67)	2,1 [1,0; 4,9]	52	32 (62)	2,2 [1,1; 7,7]	1,14 [0,72; 1,79]
weiblich	12	7 (58)	5,0 [0,9; 28,6]	20	16 (80)	1,1 [0,8; 1,6]	0,33 [0,12; 0,89]
<b>Alter (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
< 65 Jahre	44	25 (57)	5,0 [2,1; NE]	38	28 (74)	1,1 [0,9; 4,1]	0,54 [0,31; 0,93]
≥ 65 Jahre	34	25 (74)	1,0 [0,9; 2,3]	34	21 (62)	2,2 [1,0; 3,8]	1,52 [0,85; 2,72]
<b>Alter (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
< 65 Jahre	44	25 (57)	5,0 [2,1; NE]	38	28 (74)	1,1 [0,9; 4,1]	0,54 [0,31; 0,93]
≥ 65 Jahre	34	25 (74)	1,0 [0,9; 2,3]	34	21 (62)	2,2 [1,0; 3,8]	1,52 [0,85; 2,72]
<b>Alter (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
< 65 Jahre	44	25 (57)	5,0 [2,1; NE]	38	28 (74)	1,1 [0,9; 4,1]	0,53 [0,31; 0,92]
≥ 65 Jahre	34	26 (76)	1,0 [0,9; 2,3]	34	20 (59)	2,2 [1,1; NE]	1,61 [0,89; 2,91]
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell ohne Stratifizierung							

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten „Allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ um 68 % (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,84]), während sich für männliche Teilnehmer kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (HR [95%-KI]: 1,07

[0,70; 1,63]). Die Ergebnisse der beiden weiteren Analysezeitpunkte sind numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet (Tabelle 4-43).

Bezüglich des Endpunktes „Ermüdung“ zeigte sich zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten des UE um 67 % (HR [95%-KI]: 0,33 [0,12; 0,89]), während sich für männliche Teilnehmer kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (HR [95%-KI]: 1,14 [0,72; 1,79]). Für die Altersgruppe < 65 Jahre zeigte sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten von „Ermüdung“ um 47 % (HR [95%-KI]: 0,53 [0,31; 0,92]), während sich für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des Auftretens von „Ermüdung“ zeigte (HR [95%-KI]: 0,61 [0,89; 2,91]). Die Ergebnisse der beiden weiteren Analysezeitpunkte sind numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Untersuchungen“, „Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte“, „Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte“, „Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut“, „Neutrophilenzahl vermindert“ und „Thrombozytenzahl vermindert“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Untersuchungen</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,1152	0,1152	0,0294*
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,6251	0,6251	0,5288
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,6798	0,6798	0,9775
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,9730	0,9730	0,9925
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,0860	0,0860	0,1137
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9133	0,9133	0,9441
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,9998	0,9998	0,9936
<b>Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,2514	0,2514	0,1362
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,6118	0,6118	0,4722

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

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,0437*	0,0437*	0,0567
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,4055	0,4055	0,4151
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,0307*	0,0307*	0,0475*
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3030	0,3030	0,2600
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,5111	0,5111	0,6200
<b>Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,1793	0,1793	0,0935
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,1243	0,1243	0,0846
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,3565	0,3565	0,4182
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,6810	0,6810	0,6836
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8379	0,8379	0,7288
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,7903	0,7903	0,6817
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,4656	0,4656	0,3829
<b>Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,4479	0,4479	0,4483
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,8089	0,8089	0,8069
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9717	0,9717	0,9731
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,5261	0,5261	0,5259
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,9906	0,9906	0,9906
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9929	0,9929	0,9929
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,7753	0,7753	0,7759
<b>Neutrophilenzahl vermindert</b>				

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,2742	0,2742	0,2726
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0053*	0,0053*	0,0051*
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,4379	0,4379	0,4372
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,9246	0,9246	0,9228
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,2968	0,2968	0,2956
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9891	0,9891	0,9891
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,6468	0,6468	0,6435
<b>Thrombozytenzahl vermindert</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,8616	0,8616	0,8728
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,1058	0,1058	0,1108
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,6781	0,6781	0,6786
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,7781	0,7781	0,7747
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,3750	0,3750	0,3775
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,7175	0,7175	0,7137
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,3402	0,3402	0,3323
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „Untersuchungen“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Alter für den Follow-Up Analysezeitpunkt zum 01. Juli 2017 eine signifikante Interaktion ( $p = 0,0294$ ). Für das spezifische UE „Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal ethnische Zugehörigkeit zu den Analysezeitpunkten 15. September 2016 ( $p = 0,0437$ ) und 13. Januar 2017 eine signifikante Interaktion ( $p = 0,0437$ ) und für das Subgruppenmerkmal Knochenmetastasen zu Baseline zu allen Analysezeitpunkten eine signifikante Interaktion ( $p = 0,0475$  zum 01. Juli 2017). Da bezüglich ethnischer Zugehörigkeit

in einer Ausprägung weniger als 10 Ereignisse auftraten, werden hierzu keine Subgruppenanalysen dargestellt. Für das spezifische UE „Neutrophilenzahl vermindert“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zu allen Analysezeitpunkten eine signifikante Interaktion ( $p = 0,0051$  zum 01. Juli 2017). Für die weiteren spezifischen UE zeigten sich keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-44).

Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für Endpunkt spezifische UE „Untersuchungen“, Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

	Cabozantinib			Sunitinib			
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI] <sup>1</sup>
<b>Untersuchungen</b>							
<b>Alter (Follow-up Analyse, 1. Juli 2017)</b>							
< 65 Jahre	44	34 (77)	1,0 [0,8; 2,3]	38	31 (82)	1,1 [0,9; 1,2]	0,82 [0,50; 1,34]
≥ 65 Jahre	34	32 (94)	0,9 [0,8; 1,0]	34	28 (82)	1,0 [1,0; 1,4]	1,89 [1,13; 3,18]
<b>Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte</b>							
<b>Knochenmetastasen zu Baseline (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
ja	28	19 (68)	1,0 [0,8; 14,5]	24	4 (17)	NE [NE; NE]	5,57 [1,86; 16,62]
nein	50	24 (48)	13,2 [1,1; NE]	48	16 (33)	NE [9,1; NE]	1,55 [0,82; 2,92]
<b>Knochenmetastasen zu Baseline (Follow-up Analyse, 13. Januar 2017)</b>							
ja	28	19 (68)	1,0 [0,8; 14,5]	24	4 (17)	NE [NE; NE]	5,57 [1,86; 16,62]
nein	50	24 (48)	13,2 [1,1; NE]	48	16 (33)	NE [9,1; NE]	1,55 [0,82; 2,92]
<b>Knochenmetastasen zu Baseline (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
ja	28	19 (68)	1,0 [0,8; 14,5]	24	5 (21)	NE [NE; NE]	4,29 [1,58; 11,69]
nein	50	23 (46)	13,2 [1,1; NE]	48	16 (33)	NE [9,1; NE]	1,46 [0,77; 2,77]
<b>Neutrophilenzahl vermindert</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	5 (8)	NE [NE; NE]	52	18 (35)	NE [4,1; NE]	0,16 [0,06; 0,44]
weiblich	12	7 (58)	5,4 [0,9; NE]	20	7 (35)	NE [1,1; NE]	1,24 [0,42; 3,60]
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	5 (8)	NE [NE; NE]	52	18 (35)	NE [4,1; NE]	0,16 [0,06; 0,44]
weiblich	12	7 (58)	5,4 [0,9; NE]	20	7 (35)	NE [1,1; NE]	1,24 [0,42; 3,60]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
männlich	66	5 (8)	NE [NE; NE]	52	18 (35)	NE [4,1; NE]	0,16 [0,06; 0,44]
weiblich	12	7 (58)	5,4 [0,9; NE]	20	7 (35)	NE [1,1; NE]	nachtragen, wenn von Erik bereitgestellt

		Cabozantinib		Sunitinib			
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI] <sup>1</sup>
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell ohne Stratifizierung							

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich für die Altersgruppe < 65 Jahre unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung eine nicht signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Untersuchung (HR [95%-KI]: 0,82 [0,50; 1,34]), während das Risiko für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre nicht-signifikant entgegengerichtet war (HR [95%-KI]: 1,89 [1,13; 3,18]) (Tabelle 4-45).

Teilnehmer mit Knochenmetastasen zu Baseline zeigten zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten erhöhter Alanin-Aminotransferase-Werte (HR [95%-KI]: 4,29 [1,58; 11,69]), während der Effekt für nicht-weiße Teilnehmer nicht-signifikant war (HR [95%-KI]: 1,46 [0,77; 2,77]). Ergebnisse zu den weiteren beiden Analysezeitpunkten waren numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet ((Tabelle 4-45).

Männliche Teilnehmer zeigten zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung ein um 84 % signifikant reduziertes Risiko für das Auftreten einer verminderten Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,44]), während sich unter weiblichen Teilnehmern kein signifikanter Behandlungsunterschied zeigte (HR [95%-KI]: 1,24 [0,42; 3,60]). Ergebnisse zu den weiteren beiden Analysezeitpunkten waren numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,9896	0,9896	0,9907
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0325*	0,0325*	0,0325*

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,6059	0,6059	0,6056
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,2086	0,2086	0,2089
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,3164	0,3164	0,3171
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3542	0,3542	0,3528
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,1191	0,1191	0,1189
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigten sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht für alle Auswertungszeitpunkte signifikante Interaktionstests ( $p = 0,0325$  zum 01. Juli 2017) (Tabelle 4-46). Die entsprechende Subgruppenanalyse wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

	Cabozantinib			Sunitinib			HR [95% KI] <sup>1</sup>
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	27 (41)	NE [3,6; NE]	52	16 (31)	15,7 [6,5; NE]	1,52 [0,82; 2,83]
weiblich	12	4 (33)	NE [1,0; NE]	20	10 (50)	2,3 [1,1; NE]	0,31 [0,08; 1,16]
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 13. Januar 2017)</b>							
männlich	66	27 (41)	NE [3,6; NE]	52	16 (31)	15,7 [6,5; NE]	1,52 [0,82; 2,83]
weiblich	12	4 (33)	NE [1,0; NE]	20	10 (50)	2,3 [1,1; NE]	0,31 [0,08; 1,16]

	Cabozantinib			Sunitinib			
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI] <sup>1</sup>
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
männlich	66	27 (41)	NE [3,6; NE]	52	16 (31)	15,7 [6,5; NE]	1,52 [0,82; 2,83]
weiblich	12	4 (33)	NE [1,0; NE]	20	10 (50)	2,3 [1,1; NE]	0,31 [0,08; 1,16]
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell ohne Stratifizierung							

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich für weibliche Teilnehmer im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine nicht signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 0,31 [0,08; 1,16]), während das Risiko für männliche Teilnehmer nicht-signifikant entgegengerichtet war (HR [95%-KI]: 1,52 [0,82; 2,83]). Die Ergebnisse der beiden weiteren Analysezeitpunkte sind numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,4775	0,4775	0,5498
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,8303	0,8303	0,5675
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9481	0,9481	0,9815
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,9259	0,9259	0,9451
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,9315	0,9315	0,9778
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9870	0,9870	0,9126

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,6193	0,6193	0,7198
<b>Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,2143	0,2143	0,2125
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,3176	0,3176	0,3218
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9882	0,9882	0,9882
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,9471	0,9471	0,9475
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,6317	0,6317	0,6342
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,1671	0,1671	0,1678
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,5080	0,5080	0,5063
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für die spezifischen UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-48). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „Gefäßerkrankungen“ und „Hypertonie“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,2837	0,2837	0,3566
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,8811	0,8811	0,9913
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,4797	0,4797	0,5193
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,8594	0,8594	0,7450
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,7654	0,7654	0,9905
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3449	0,3449	0,2883
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,7599	0,7599	0,6622
<b>Hypertonie</b>				
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre	0,2188	0,2188	0,2124
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,8698	0,8698	0,9557
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,3293	0,3293	0,3902
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,3960	0,3960	0,3293
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8845	0,8845	0,7164
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3308	0,3308	0,2454
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,9097	0,9097	0,8345
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für die spezifischen UE „Gefäßerkrankungen“ und „Hypertonie“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-49). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-50: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Diarrhoe“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,8720	0,8720	0,9846
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0056*	0,0056*	0,0030*
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9904	0,9904	0,9903
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,2444	0,2444	0,1657
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8471	0,8471	0,9285
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,0724	0,0724	0,0835
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,0484*	0,0484*	0,0636
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Diarrhoe</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,4548	0,4548	0,4491
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,2653	0,2653	0,2633
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9999	0,9999	0,9999
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,4325	0,4325	0,4367
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,4754	0,4754	0,4728
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9932	0,9932	0,9932
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,4453	0,4453	0,4418
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunohistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht für alle drei Auswertungszeitpunkte ein signifikanter

Interaktionstest ( $p = 0,0030$ ), sowie für das Subgruppenmerkmal MET-IHC Status für die Auswertungszeitpunkte zum 15. September 2016 ( $p = 0,0484$ ) und 13. Januar 2017 ( $p = 0,0484$ ). Zum 01. Juli 2017 war der Interaktionstest für das Subgruppenmerkmal MET-IHC Status nicht signifikant ( $p = 0,0636$ ). Für das spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Diarrhoe“ ergaben sich keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-50).

Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

	Cabozantinib			Sunitinib			HR [95% KI] <sup>1</sup>
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
männlich	66	16 (24)	NE [14,5; NE]	52	8 (15)	NE [12,0; NE]	1,41 [0,60; 3,30]
weiblich	12	2 (17)	NE [4,9; NE]	20	9 (45)	3,9 [1,1; 9,5]	0,05 [0,01; 0,44]
<b>Geschlecht (Datenschnitt, 13. Januar 2017)</b>							
Männlich	66	16 (24)	NE [14,5; NE]	52	8 (15)	NE [12,0; NE]	1,41 [0,60; 3,30]
weiblich	12	2 (17)	NE [4,9; NE]	20	9 (45)	3,9 [1,1; 9,5]	0,05 [0,01; 0,44]
<b>Geschlecht (Follow-up Analyse, 01. Juli 2017)</b>							
männlich	66	16 (24)	NE [14,5; NE]	52	8 (15)	NE [12,0; NE]	1,41 [0,60; 3,30]
weiblich	12	2 (17)	NE [4,9; NE]	20	10 (50)	3,9 [1,1; 9,5]	0,05 [0,01; 0,42]
<b>MET-IHC-Status (Datenschnitt, 15. September 2016)</b>							
positiv	32	9 (28)	NE [7,6; NE]	29	5 (17)	NE [5,8; NE]	1,10 [0,36; 3,35]
negativ	39	6 (15)	NE [14,5; NE]	28	10 (36)	12,0 [3,9; 12,0]	0,27 [0,09; 0,82]
fehlend	7	3 (43)	NE [0,7; NE]	15	2 (13)	9,5 [9,5; NE]	8,45 [0,87; 82,00]
<b>MET-IHC-Status (Datenschnitt, 13. Januar 2017)</b>							
Positiv	32	9 (28)	NE [7,6; NE]	29	5 (17)	NE [5,8; NE]	1,10 [0,36; 3,35]
negativ	39	6 (15)	NE [14,5; NE]	28	10 (36)	12,0 [3,9; 12,0]	0,27 [0,09; 0,82]
fehlend	7	3 (43)	NE [0,7; NE]	15	2 (13)	9,5 [9,5; NE]	8,45 [0,87; 82,00]

	Cabozantinib			Sunitinib			
	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	N	Ereignisse n (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI] <sup>1</sup>
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; *: indiziert p-Wert < 0,05; 1: HR [95% KI] aus Cox Regressionsmodell ohne Stratifizierung							

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten von „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ um 95 % (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,42]), während sich unter männlichen Teilnehmern kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (HR [95%-KI]: 1,41 [0,60; 3,30]). Für Teilnehmer mit negativem MET-IHC Status zeigte sich das Risiko für das Auftreten von „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm zum 13. Januar um 63 % (HR [95%-KI]: 0,27 [0,09; 0,82]) reduziert, während unter den Teilnehmern mit positivem und fehlendem MET-IHC-Status kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen war (positiv: HR [95%-KI]: 1,10 [0,36; 3,35]; negativ: HR [95%-KI]: 8,45 [0,87; 82,00]). Die Ergebnisse der weiteren Analysezeitpunkte sind numerisch und bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse gleichgerichtet (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Ermüdung“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,8274	0,8274	0,7214
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,9904	0,9904	0,9882
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,8187	0,8187	0,8742
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,8256	0,8256	0,8064
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,7827	0,7827	0,9265
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3515	0,3515	0,4151

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,3079	0,3079	0,3160
<b>CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3 Ermüdung</b>				
Alter	<65 vs. $\geq$ 65 Jahre	0,7905	0,7905	0,7936
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,9902	0,9902	0,9896
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9998	0,9998	0,9998
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,4333	0,4333	0,4374
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,3971	0,3971	0,3979
IMDC- Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9931	0,9931	0,9931
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,2306	0,2306	0,2314
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für die spezifischen UE „CTCAE-Grad  $\geq$  3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden“ am Verabreichungsort und „CTCAE-Grad  $\geq$  3 Ermüdung“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-52). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Untersuchungen“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Untersuchungen</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,2670	0,2670	0,1180
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,0873	0,0873	0,1198
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,7461	0,7461	0,4691
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,4650	0,4650	0,6684
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,4885	0,4885	0,7155
IMDC- Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,5671	0,5671	0,5115
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,5904	0,5904	0,7061
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunohistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Untersuchungen“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-53). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	0,9934
Geschlecht	männlich vs. weiblich	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	0,9936
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	0,9998
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	1,0000
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	0,5430
IMDC- Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	0,9944
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	Unter 10 Ereignisse im gesamten UE	0,9774
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-54). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,9932	0,9932	0,9932
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,6657	0,6657	0,6625
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9949	0,9949	0,9948
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,8443	0,8443	0,8453
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,9928	0,9928	0,9928
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9939	0,9939	0,9940
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,8377	0,8377	0,8409
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus;				
1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für das spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-55). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-56: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Gefäßerkrankungen” und „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Hypertonie” aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe <sup>1</sup> Cabozantinib vs. Sunitinib		
		Finaler Datenschnitt (15. September 2016)	Follow-up Analyse (13. Januar 2017)	Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Gefäßerkrankungen</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,3293	0,3293	0,3492
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,2652	0,2652	0,2203
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,4938	0,4938	0,5506
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,6063	0,6063	0,5205
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,2470	0,2470	0,3604
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,2819	0,2819	0,3702
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,1683	0,1683	0,2087
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Hypertonie</b>				
Alter	<65 vs. $\geq 65$ Jahre	0,2940	0,2940	0,2147
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,3490	0,3490	0,4235
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,4237	0,4237	0,4589
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,7102	0,7102	0,7976
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,3217	0,3217	0,3948
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,3714	0,3714	0,4221
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,5440	0,5440	0,7218
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung				

Für die spezifischen UE „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Gefäßerkrankungen” und „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Hypertonie” ergaben sich für alle Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September

2016 und Follow-up Analysen Stand 13. Januar 2017 und 1. Juli 2017) keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-56). Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

#### 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 CABOSUN.

Die CABOSUN-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zweiarmige Phase II-Studie mit zwei parallelen Gruppen – Cabozantinib und Sunitinib – in der nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom behandelt wurden. In der ITT-Population befanden sich 157 Patienten, von denen 79 Patienten in den Cabozantinib-Arm und 78 Patienten in den Sunitinib-Arm randomisiert wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie zusammenfassend dargestellt.

#### **Gesamtüberleben**

Die Analyse für das Gesamtüberleben wurde basierend auf dem Datenschnitt vom 13. Januar 2017 und der Follow-up Daten vom 1. Juli 2017 durchgeführt. Es ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 26 % (HR [95% KI]: 0,74 [0,47; 1,14]) bzw. um 20 % (HR [95% KI]: 0,80 [0,53; 1,21]); es wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Die präspezifizierten Interaktionstests zeigten Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen bezüglich des Subgruppenmerkmals MET-IHC-Status (13. Januar 2017:  $p = 0,0002$ ; 01. Juli 2017:  $p = 0,0002$ ). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 in der Subgruppe mit positivem MET-IHC Status im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 71 % (HR [95%-KI]: 0,29 [0,15; 0,59]). In den Subgruppen mit negativem oder fehlendem MET-IHC Status zeigten sich numerisch entgegengerichtete Effekte (MET-IHC Status negativ: HR [95%-KI]: 1,42 [0,75; 2,69]; MET-IHC Status fehlend: HR [95%-KI]: 2,85 [0,98; 8,33]). Die Subgruppenanalyse zum MET-IHC-Status zum Auswertungszeitpunkt 13. Januar 2017 zeigte bezüglich des Gesamtüberlebens vergleichbare Effekte.

### Progressionsfreies Überleben

In der finalen Datenanalyse auf Basis der IRC-Bewertung wurde in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm bei 43 Patienten (54 %) das Ereignis Tod oder Progression und im Sunitinib-Arm bei 49 Patienten (63 %) das Ereignis Tod oder Progression verzeichnet. Abbildung 5 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dar. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 8,6 [6,8; 14,0] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 5,3 [3,0; 8,2] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 52 % (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,74]). Für den gleichen Zeitpunkt ergaben sich auf Basis der Bewertung durch den Prüfarzt ähnliche Ergebnisse.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) ergaben sich für den finalen Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) zeigte sich ein signifikanter Interaktionstest für das Subgruppenmerkmal MET-IHC Status zum finalen Datenschnitt (15. September 2016,  $p = 0,0025$ ) und zur Follow-Up Analyse (01. Juli 2017,  $p = 0,0054$ ). Die festgestellte Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft, da sich bei positivem und negativem MET-IHC-Status gleichgerichtete Effekte zeigen.

### Gesamtansprechen

In der finalen Datenanalyse auf Basis der IRC-Bewertung (15. September 2016) ergaben sich folgende Ergebnisse: Kein Teilnehmer erreichte ein komplettes Ansprechen. Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm etwa doppelt so viele Patienten wie im Sunitinib-Arm ( $n=16$  (20 %) vs.  $n=7$  Patienten (9 %)). Die Gesamtansprechrate unterschied sich numerisch, war jedoch zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 2,26 [0,98; 5,18]). Ein Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease) zeigte sich bei 14 Patienten (18 %) im Cabozantinib-Arm und bei 23 Patienten (29 %) im Sunitinib-Arm. Eine weitere Analyse zum gleichen Zeitpunkt auf Basis der prüfarztbestätigten Bewertungen des Tumoransprechens (Investigator-Determined, ITT-Population) zeigte ein zu den IRC-Bewertungen gleichgerichtetes, statistisch signifikant unterschiedliches, Ergebnis des Gesamtansprechens: Cabozantinib  $n=26$  (33%) vs. Sunitinib  $n=9$  (12%) (RR [95%-KI]: 2,85 [1,43; 5,69]). Auf Basis der prüfarztbestätigten Bewertungen des Tumoransprechens ergab sich für die Follow-up Analyse (Stand: 1. Juli 2017) ein mit dem vorherigen Datenschnitt vergleichbares Ergebnis (bei Prüfarzt-Bewertung). Zwei Teilnehmer erreichten ein komplettes Ansprechen. Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm mehr als doppelt so viele Patienten wie im Sunitinib-Arm ( $n=26$  Patienten (35 %) vs.  $n=9$  Patienten (12 %)). Die Gesamtansprechrate war im Cabozantinib-Arm statistisch signifikant höher als im Sunitinib-Arm (RR [95%-KI]: 3,07 [1,55; 6,08]). Eine stabile Erkrankung erreichten 32 Patienten (41 %) im Cabozantinib-Arm und 29 Patienten (37 %) im Sunitinib-Arm. Ein Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease) zeigte sich bei 14 Patienten (18 %) im Cabozantinib-Arm und bei 19 Patienten (24 %) im Sunitinib-Arm

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates ergaben sich keine signifikanten Interaktionen mit Subgruppenmerkmalen.

Die 16 (20 %) Teilnehmer des Cabozantinib-Arms, die nach IRC-Bewertung zum 15. September 2016 ein objektives Tumoransprechen erreicht hatten, benötigten zum Erreichen dieses Ansprechens 4,9 (95%-KI: [2,8; 5,9]) Monate. Die 7 (9 %) Teilnehmer des Sunitinib-Arms, die nach IRC-Bewertung zum selben Zeitpunkt ein objektives Tumoransprechen erreicht hatten, benötigten zum Erreichen 5,8 (95%-KI: [2,6; 11,3]) Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum objektiven Ansprechen war nicht signifikant (HR [95%-KI]: 2,40 [0,76; 7,60]). Die Analysen der prüfarzt-bewerteten Daten zum Analysezeitpunkt 15. September 2016 und zum 01. Juli 2017 zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Objektiven Ansprechen („Bewertet durch IRC nach FDA-empfohlenen Regeln“) zeigten sich zum finalen Datenschnitt zum 15. September 2016 signifikante Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale ethnische Zugehörigkeit ( $p < 0,0001$ ) und IMDC-Risikokategorie ( $p < 0,0001$ ). Für Zeit bis zum objektiven Ansprechen („Bewertet durch Prüfarzt nach FDA-empfohlenen Regeln“) zeigten sich für beide Analysezeitpunkte (finaler Datenschnitt Stand 15. September 2016 und Follow-up Analyse Stand 1. Juli 2017) signifikante Interaktionstests für ethnische Zugehörigkeit ( $p < 0,0001$  für beide Analysezeitpunkte) und IMDC-Risikokategorie ( $p < 0,0001$  für beide Analysezeitpunkte). Da für beide Subgruppenmerkmale jeweils eine der Ausprägungen weniger als 10 Ereignisse aufwies, wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt

### **Unerwünschte Ereignisse (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung)**

#### ***SUE***

Bei 39 Patienten (50 %) im Cabozantinib-Arm und 39 Patienten (54 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung 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 9,1 [5,2; 21,5] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 5,7 [3,5; 8,5] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE (ohne Berücksichtigung einer Progression der Grunderkrankung) um 22 % (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,23]).

Für den Endpunkt SUE ergaben sich für die Auswertung ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung keine signifikanten Interaktionen.

#### ***Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ )***

Bei 56 Patienten (72 %) im Cabozantinib-Arm und 56 Patienten (78 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betrug im Cabozantinib-Arm 2,4 [2,1; 3,7] Monate und im Sunitinib-Arm 2,1 [1,1; 2,5] Monate. Unter Berücksichtigung des

Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,19]).

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ festgestellt, die jedoch als nicht fazitrelevant gewertet wurde.

### ***UE, die zum Therapieabbruch führen***

Bei 17 Patienten (22 %) im Cabozantinib-Arm und 17 Patienten (24 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung). Die mediane Zeit [95%-KI] bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, betrug im Cabozantinib-Arm NE [33,4; NE] Monate und im Sunitinib-Arm NE [8,6; NE] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,43; 1,70]).

Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, ergaben sich für die Auswertung ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung keine signifikanten Interaktionen.

### ***Spezifische UE***

#### ***SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems***

Das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems, sowie zum Auftreten einer Anämie zeigte sich zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung signifikant um 54 % reduziert: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte eine HR [95%-KI] von 0,46 [0,27; 0,78] und Anämie zeigte eine HR [95%-KI] von 0,46 [0,27; 0,77].

#### ***SOC Untersuchungen***

Das Risiko für das Auftreten von erhöhten Alanin Aminotransferase-Werten und erhöhten Aspartat Aminotransferase-Werten war unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung zum Datenschnitt 01. Juli 2017 signifikant erhöht: Die HR [95%-KI] entsprach 2,02 [1,19; 3,43] für erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte und 2,09 [1,26; 3,48] für erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte. Das Risiko für das Auftreten von verminderter Neutrophilenzahl und verminderte Thrombozytenanzahl war zum Datenschnitt des 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung signifikant um 67 % (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,67] für verminderte Neutrophilenanzahl und 0,47 [0,29; 0,75] für verminderte Thrombozytenanzahl) reduziert.

Das Risiko für das Auftreten von Untersuchungen des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , sowie zu einer verminderten Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades  $\geq 3$  war zum Datenschnitt des 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu einer Sunitinib-Behandlung signifikant

um 63 % (CTCAE-Grad  $\geq 3$  Untersuchungen: HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,78]) bzw. 90 % (CTCAE-Grad  $\geq 3$  Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,84]) reduziert.

#### *SOC Erkrankung der Atemwege*

Das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung der Atemwege des CTCAE-Grades  $\geq 3$  war zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung um 83% signifikant reduziert (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,84]).

#### *Subgruppenanalysen*

Es werden im Folgenden die Subgruppenanalysen zu denjenigen spezifischen UE dargestellt, für die sich signifikante Interaktionstests zeigten und bei denen in den jeweiligen Subgruppen mehr als 10 Ereignisse stattfanden.

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das „Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems“ und „Anämie“ um 95 % (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,43] für Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und 0,05 [0,01; 0,43] für Anämie), während der Effekt unter männlichen Teilnehmern nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,68 [0,38; 1,21] für Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und 0,67 [0,37; 1,19] für Anämie).

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten „Allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ um 68 % (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,84]), während sich für männliche Teilnehmer kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (HR [95%-KI]: 1,07 [0,70; 1,63]).

Bezüglich des Endpunktes „Ermüdung“ zeigte sich zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten des UE um 67 % (HR [95%-KI]: 0,33 [0,12; 0,89]), während sich für männliche Teilnehmer kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (HR [95%-KI]: 1,14 [0,72; 1,79]). Für die Altersgruppe < 65 Jahre zeigte sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten von „Ermüdung“ um 47 % (HR [95%-KI]: 0,53 [0,31; 0,92]), während sich für die Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des Auftretens von „Ermüdung“ zeigte (HR [95%-KI]: 0,61 [0,89; 2,91]).

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich für die Altersgruppe < 65 Jahre unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung eine nicht signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Untersuchung (HR [95%-KI]: 0,82 [0,50; 1,34]), während das Risiko für die Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre nicht-signifikant entgegengerichtet war (HR [95%-KI]: 1,89 [1,13; 3,18]).

Teilnehmer mit Knochenmetastasen zu Baseline zeigten zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten erhöhter Alanin-Aminotransferase-Werte (HR [95%-KI]: 4,29 [1,58; 11,69]), während der Effekt für nicht-weiße Teilnehmer nicht-signifikant war (HR [95%-KI]: 1,46 [0,77; 2,77]).

Männliche Teilnehmer zeigten zum 01. Juli 2017 unter Cabozantinib-Behandlung im Vergleich zu Sunitinib-Behandlung ein um 84 % signifikant reduziertes Risiko für das Auftreten einer verminderten Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,44]), während sich unter weiblichen Teilnehmern kein signifikanter Behandlungsunterschied zeigte (HR [95%-KI]: 1,24 [0,42; 3,60]).

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich für weibliche Teilnehmer im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine nicht signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 0,31 [0,08; 1,16]), während das Risiko für männliche Teilnehmer nicht-signifikant entgegengerichtet war (HR [95%-KI]: 1,52 [0,82; 2,83]).

Zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt 01. Juli 2017 zeigte sich unter weiblichen Teilnehmern im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten von „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ um 95 % (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,42]), während sich unter männlichen Teilnehmern kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (HR [95%-KI]: 1,41 [0,60; 3,30]). Für Teilnehmer mit negativem MET-IHC Status zeigte sich das Risiko für das Auftreten von „CTCAE-Grad  $\geq 3$  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Sunitinib-Arm zum 13. Januar um 63 % (HR [95%-KI]: 0,27 [0,09; 0,82]) reduziert, während unter den Teilnehmern mit positivem und fehlendem MET-IHC-Status kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen war (positiv: HR [95%-KI]: 1,10 [0,36; 3,35]; fehlend: HR [95%-KI]: 8,45 [0,87; 82,00]).

## 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*

##### 4.3.2.1.1.1 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 4-57: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie- arme
CABOSUN (NCT01835158)	ja	nein	laufend	<p>Geplant für bis zu 5 Jahre</p> <p>Studienbeginn: Juli 2013</p> <p><b><u>Finaler Datenschnitt:</u></b> <b><u>15. September 2016</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS-Analyse</li> <li>• Gesamtansprechrate</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p><b><u>13. Januar 2017</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS-Analyse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p><b>Follow-up Daten (1. Juli 2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS-Analyse</li> <li>• PFS-Analyse</li> <li>• Gesamtansprechrate</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Cabozantinib vs. Sunitinib
METEOR (NCT01865747)	ja (für die Zweitlinie)	ja	Abgeschlossen	<p>~ 40 Monate</p> <p>Studienbeginn: Juni 2013</p> <p><b><u>1. Datenschnitt:</u></b> <b><u>22. Mai 2015</u></b></p> <p><b>PFS-Analyse</b> (primärer Endpunkt, finale Analyse)</p> <p><b>OS-Analyse</b> (1. Interimanalyse)</p> <p><b>Gesamtansprechrate</b> (1. Interimanalyse)</p> <p><b>Skelettassoziierte Ereignisse</b> (1. Interimanalyse)</p> <p><b>Symptomatik (FKSI-DRS, EQ-VAS)</b> (1. Interimanalyse)</p> <p><b>UE</b> (1. Interimanalyse)</p>	Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie- arme
				Bericht: 11. Dezember 2015 <b>2. Datenschnitt:</b> 31. Dezember 2015 <b>OS-Analyse</b> (2. Interimanalyse) <b>Gesamtansprechrte</b> (2. Interimanalyse) <b>Skelettassoziierte</b> <b>Ereignisse</b> (2. Interimanalyse) <b>Symptomatik (FKSI- DRS, EQ-VAS)</b> (2. Interimanalyse) <b>UE</b> (2. Interimanalyse) Bericht: 8. Februar 2016 <b>3. Datenschnitt:</b> 2. Oktober 2016 <b>OS-Analyse</b> (finale Analyse) <b>Gesamtansprechrte</b> (finale Analyse) <b>Skelettassoziierte</b> <b>Ereignisse</b> (finale Analyse) <b>Symptomatik (FKSI- DRS, EQ-VAS)</b> (finale Analyse) <b>UE</b> (finale Analyse) Bericht: 14. Februar 2017	
OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 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 20. April 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-57 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen werden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
METEOR (NCT01865747)	Kriterium E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

#### 4.3.2.1.1.2 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 Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der zVT Temsirolimus in der Fragestellung B2 wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 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 04. April 2018 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-G 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 318 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=73) wurden die verbleibenden 245 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Für Cabozantinib in der Fragestellung B2 wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 242 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden n=3 Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen für die Fragestellung drei Publikationen den gesetzten Anforderungen. Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab drei relevante Publikationen, die sich auf die klinische Studie CABOSUN beziehen (Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018). Diese klinische Studie ist eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Sunitinib, die die prädefinierten Einschlusskriterien erfüllte (siehe Abbildung 22).

Die Suche nach Temsirolimus ergab eine Trefferzahl von insgesamt 1.410 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=252) wurden die verbleibenden 1.158 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 1.158 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab keine relevante Publikation (siehe Abbildung 23).

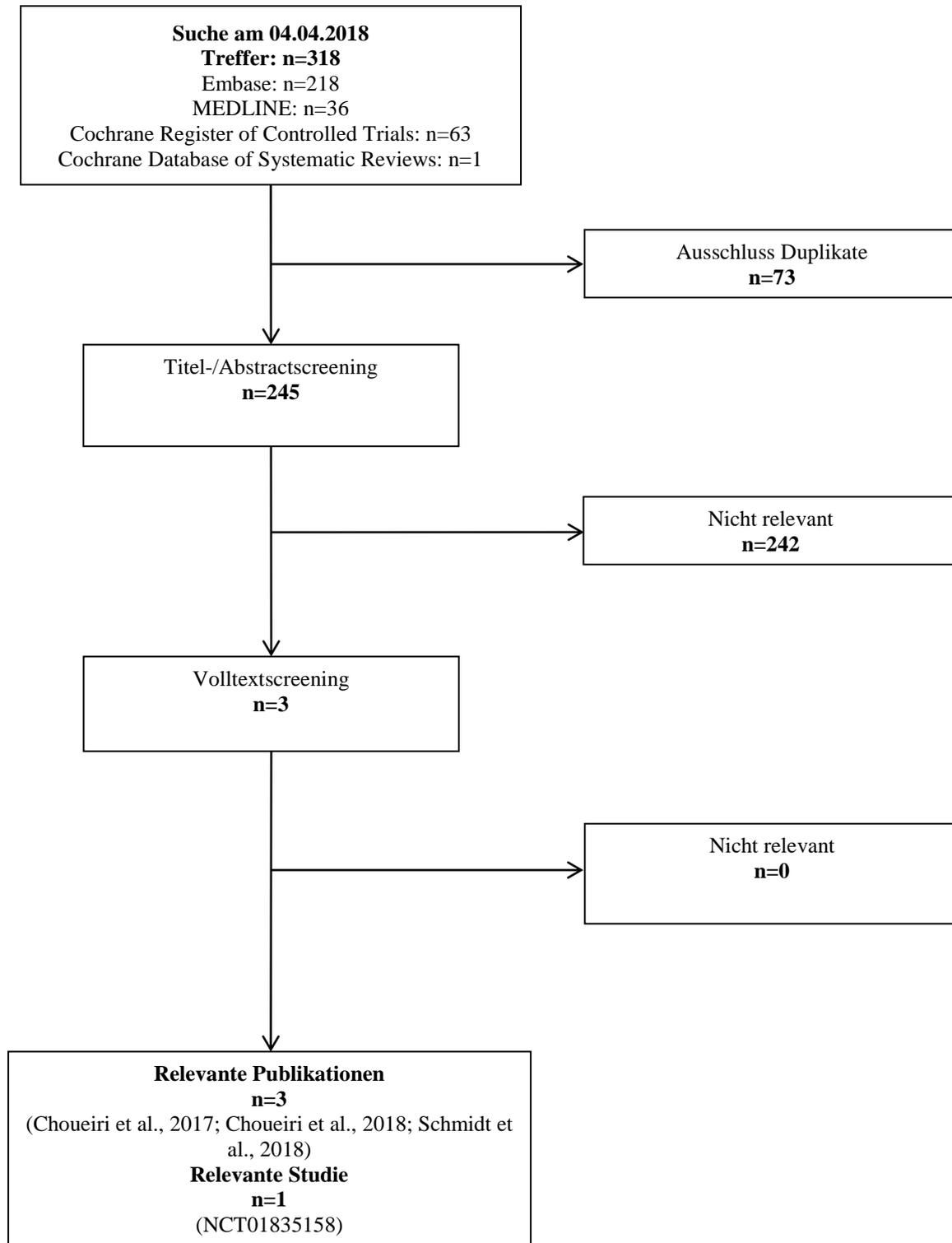


Abbildung 22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in der Fragestellung B2 für einen indirekten Vergleich

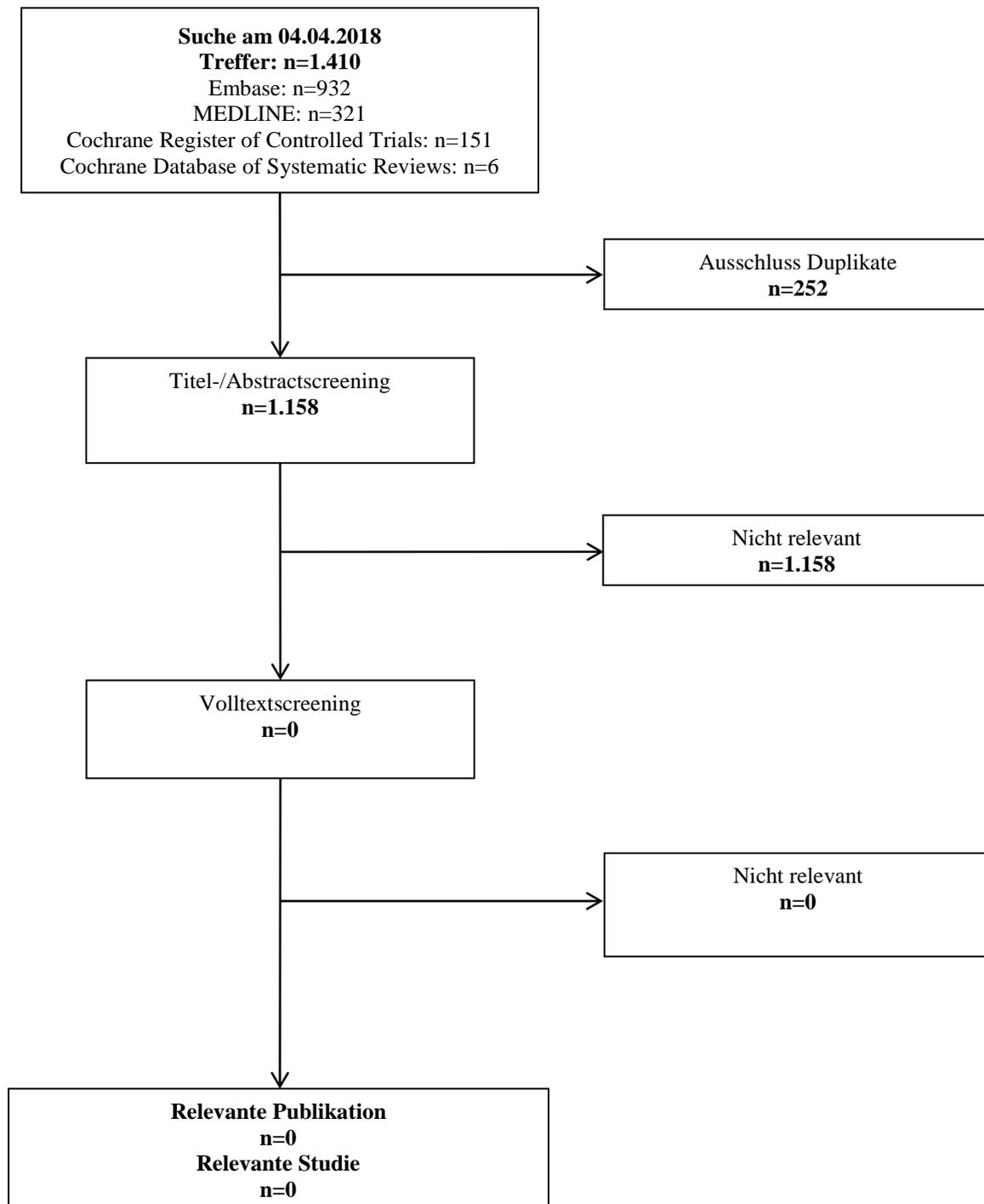


Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Temsirolimus in der Fragestellung B2 für einen indirekten Vergleich

#### 4.3.2.1.1.3 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 4-2) 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 4-59: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Fragestellung B2</b>				
<b>Studien mit Cabozantinib</b>				
CABOSUN	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov, 2018) WHO-ICTRP (WHO ICTRP, 2018)	Ja	Ja (Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018)	Laufend
<b>Studien mit Temozolomid</b>				
Nicht zutreffend				
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 4-59 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 Dokuments 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 04. April 2018.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Cabozantinib ergab für die Fragestellung B2 eine potentiell relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde.

Die CABOSUN-Studie wurde in zwei der vier Register (Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP) identifiziert. Für Temsirolimus wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Fragestellung B2</b>						
<b>Studien mit Cabozantinib</b>						
CABO-SUN (NCT01835158)	ja	nein	ja	ja (Exelixis Inc., 2017)	ja (ClinicalTrials.gov, 2018; WHO ICTRP, 2018)	ja (Chen et al., 2018; Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018)
<b>Studien mit Temsirolimus</b>						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Da auf der Seite von Temsirolimus keine relevante Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert wurde, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

#### 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.**

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

#### 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 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**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 4-62: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*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 4-64: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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 4-65: 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)
<Studie 1>	

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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 der üblichen 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.*

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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 4.3.1.3.2.*

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

#### **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*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

**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 4-66: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

**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 4-67: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-68: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4.3.1.3.2.*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

#### **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*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

**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.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

**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 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

*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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

#### 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.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen werden.

### 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.

#### Population B1

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Cabozantinib wurde für die Teilpopulation mit Patienten mit intermediärem Risikoprofil eine relevante Studie gegen eine vom G-BA festgelegte zVT (G-BA, 2017a) identifiziert. Dabei handelt es sich um die Studie CABOSUN, eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase II-Studie mit den parallelen Gruppen Cabozantinib und Sunitinib, in der nicht-vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil behandelt wurden. Um eine Analyse mit adäquater Power zu gewährleisten, wurde die Auswertung auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt. Da Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in der CABOSUN-Studien einen Anteil von 19 % ausmachen (vgl. Tabelle 4-7), ist dies in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden,

Version 5.0 des IQWiG (IQWiG, 2017). Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (G-BA, 2017b) handelt es sich bei der CABOSUN-Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie CABOSUN 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) und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurden die finalen Datenschnitte des Studienberichts (Gesamtüberleben: 13. Januar 2017; Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Zeit bis UE: 15. September 2016), sowie der Datenschnitt der Follow-Up Analyse herangezogen (alle Endpunkte: 01. Juli 2017, für UE zusätzlich: 13. Januar). Generell zeigen die Auswertungen der Follow-up Analyse ähnliche Ergebnisse wie die finale Analyse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe der CABOSUN-Studie können die Ergebnisse der Studie als Anhaltspunkt für die Ableitung des Zusatznutzens von Cabozantinib im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko herangezogen werden.

Interaktionstests bezüglich des Subgruppenmerkmals IMDC-Risikokategorie (intermediär vs. ungünstig) sind nur für den Endpunkt „Zeit bis zum Objektiven Ansprechen“ signifikant. Diese signifikante Interaktion wird jedoch als Zufalleffekt gewertet, da in der Patientenpopulation mit ungünstigen Risiko weniger als 10 Ereignisse auftraten. Insofern ist von keiner Effektmodifikation durch Zugehörigkeit zu einer IMDC-Risikokategorie auszugehen, sodass die gezeigten Effekte der CABOSUN-Studie auch für die Teilpopulation mit hohem Risiko herangezogen werden können.

Insgesamt kann mit der Studie CABOSUN für alle erhobenen Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

## **Population B2**

Für die Teilpopulation der Patienten mit hohem Risiko liegt keine relevante Studie gegen die vom G-BA festgelegte zVT Temsirolimus (G-BA, 2017a) vor.

Wie beschrieben ist jedoch in der CABOSUN-Studie von keiner Effektmodifikation durch Zugehörigkeit zu einer IMDC-Risikokategorie auszugehen, sodass der Behandlungseffekt von

Cabozantinib gegen Sunitinib auch für die in der CABOSUN-Studie eingeschlossene Teilpopulation aus Patienten mit hohem Risiko herangezogen werden kann.

#### **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 Nierenzellkarzinoms bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem und hohem Risiko (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Als Erstlinientherapien werden gegenwärtig Zytokine (IFN-alpha, IL-2), Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib), Substanzen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen (Bevacizumab, VEGFR-TKI), Substanzen, die den Immun-Checkpoint blockieren (Nivolumab [+Ipilimumab]) bzw. bei ungünstigem Risikoprofil der mTOR-Inhibitor Temsirolimus empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018; Motzer et al., 2017). Die spezifische

Hemmung von VEGF bzw. VEGFR ist ein bedeutender zielgerichteter Therapieansatz in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. 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 (Ebos und Kerbel, 2011; Sennino und McDonald, 2012; Shojaei et al., 2010). Bei der erworbenen Resistenz des Nierenzellkarzinoms 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 (Gibney et al., 2013; Gustafsson et al., 2009; Rankin et al., 2014). Neben der Vermeidung der Resistenzentwicklung besteht der weiterhin hohe therapeutische Bedarf darin, das Gesamtüberleben der Patienten maximal zu verlängern; dies ist das primäre Ziel der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Der MTKI Cabozantinib unterscheidet sich von den bereits zugelassenen Wirkstoffen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen, dadurch, dass er (neben anderen Tyrosinkinase) gleichzeitig VEGFR, AXL und 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 die Behandlung erwachsener, nicht-vorbehandelter Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko wird der TKI Sunitinib von allen Leitlinien empfohlen. Für die Behandlung erwachsener, nicht-vorbehandelter Patienten mit hohem Risiko nach IMDC Kriterien empfiehlt zwar ein Großteil der Leitlinien den mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Motzer et al., 2017), während in der aktuellen Leitlinie der EAU von der Verwendung von Temsirolimus abgeraten wird (Ljungberg et al., 2018).

Gemäß dem am 30. November 2017 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Sunitinib als zVT in der Patientenpopulation mit mittlerem Risiko und Temsirolimus in der Patientenpopulation mit hohem Risiko festgelegt (G-BA, 2017a). Für letztgenannte Patientenpopulation liegen keine Daten mit der festgelegten Vergleichstherapie vor. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht möglich, da keine geeignete Studie auf Seite der Vergleichstherapie identifiziert werden konnte. Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib in der Patientenpopulation mit mittlerem Risiko gegenüber der zVT Sunitinib auf Basis der direktvergleichenden CABOSUN-Studie ab.

**Population B1 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet**

Für die Fragestellung werden im Folgenden die Ergebnisse der CABOSUN-Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit mittlerem Risiko dargestellt. Auf Grundlage der CABOSUN-Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib auf Basis des finalen Datenschnitts (13. Januar 2017 für Gesamtüberleben und 15. September 2016 für alle anderen Endpunkte) bzw. des Follow-Up-Datenschnitts (01. Juli 2017) für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätsempunkt:**
  - Gesamtüberleben (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
- **Morbiditätsempunkte:**
  - Progressionsfreies Überleben (Finaler Datenschnitt 15. September 2016 für IRC-bewertete Daten und Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017 für Prüfarzt-bewertete Daten)
  - Gesamtansprechen (Gesamtansprechrage, Zeit bis zum ersten Ansprechen) (Finaler Datenschnitt 15. September 2016 für IRC-bewertete Daten und Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017 für Prüfarzt-bewertete Daten)
- **Unerwünschte Ereignisse:**
  - Zeit bis zum ersten SUE ohne Progression der Grunderkrankung (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
  - Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad  $\geq 3$ ) ohne Progression der Grunderkrankung (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
  - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Progression der Grunderkrankung (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)
  - Zeit bis zum ersten spezifischen UE mit CTCAE  $\geq 3$  (Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017)

Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 (Tabelle 4-D) und Tabelle 4-J.

Tabelle 4-J: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
<b>Mortalität</b> <i>Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017</i>		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	<b>Gesamtpopulation</b> HR [95 % KI]: 0,80 [0,53; 1,21] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,6 vs. 21,2 <b>Subgruppe MET-IHC-Status (Interaktion, p=0,0002):</b> Positiv: HR [95 % KI]: 0,29 [0,15; 0,59] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): NE vs. 16,3 Negativ: HR [95 % KI]: 1,42 [0,75; 2,69] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 18,8 vs. 30,8 Fehlend: HR [95 % KI]: 2,85 [0,98; 8,33] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 7,6 vs. 27,0	<u>Gesamtmortalität</u> <b>Gesamtpopulation:</b> Zusatznutzen nicht belegt <b>MET-IHC-Status positiv:</b> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich <b>MET-IHC-Status negativ:</b> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b> <i>Finaler Datenschnitt 15. September 2016 für IRC-bewertete Daten</i>		
Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch IRC (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 0,48 [0,31; 0,74] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 8,6 vs. 5,3	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Gesamtansprechrates – Bewertet durch IRC (ITT-Population)	RR [95 % KI]: 2,26 [0,98; 5,18] Inzidenzrate: 20 % vs. 9 %	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Objektiven Ansprechen – Bewertet durch IRC (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 2,40 [0,76; 7,60] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 4,9 vs. 5,8	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
<i>Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017 für Prüfarzt-bewertete Daten</i>		
Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch Prüfarzt (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 0,57 [0,38; 0,85] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 8,3 vs. 5,4 <b>Subgruppe MET-IHC-Status (Interaktion, p=0,0054):</b> Positiv: HR [95 % KI]: 0,26 [0,13; 0,52] <sup>b</sup>	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar <b>MET-IHC-Status positiv:</b> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
	Mediane Überlebenszeiten (Monate): 12,4 vs. 3,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,81 [0,45; 1,44] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 6,9 vs. 8,2 Fehlend: HR [95 % KI]: 1,64 [0,53; 5,08] <sup>b</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 4,8 vs. 5,2	<b>MET-IHC-Status negativ:</b> Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtansprechrates – Bewertet durch Prüfarzt (ITT-Population)	RR [95 % KI]: 3,07 [1,55; 6,08] Inzidenzrate: 35 % vs. 12 %	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zum Objektiven Ansprechen – Bewertet durch Prüfarzt (ITT-Population)	HR [95 % KI]: 1,28 [0,56; 2,92] <sup>a</sup> Mediane Überlebenszeiten (Monate): 2,9 vs. 3,1	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Zusatznutzen nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<i>Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, Follow-Up Datenschnitt 01. Juli 2017</i>		
Zeit bis zum ersten SUE (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,78 [0,50; 1,23] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 9,1 vs. 5,7	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,81 [0,56; 1,19] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 2,4 vs. 2,1	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,86 [0,43; 1,70] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,69 [0,09; 5,13] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 25,8 vs. 4,2	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Anämie (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,34 [0,03; 4,09] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,81 [0,41; 1,59] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Diarrhoe (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,73 [0,27; 2,00] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Pankreatitis (Safety-Population)	HR [95 % KI]: NE [NE; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,45 [0,19; 1,05] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. 17,2	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Ermüdung (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,35 [0,12; 1,01] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Untersuchungen (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,37 [0,18; 0,78] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 32,8 vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 54053434,7 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Aspartat Amino-transferase-Werte (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,50 [0,08; 3,11] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,00 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,00 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Neutrophilenzahl vermindert (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,00 [0,00; NE] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Thrombozytenzahl vermindert (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,10 [0,01; 0,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq$ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 0,17 [0,04; 0,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Sunitinib</b>	<b>Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,59 [0,48; 5,30] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Palmar-plantares Erythro-dysaesthesiesyndrom (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,56 [0,39; 6,29] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Gefäßerkrankungen (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,02 [0,56; 1,85] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad $\geq 3$ Hypertonie (Safety-Population)	HR [95 % KI]: 1,15 [0,60; 2,21] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): NE vs. NE	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: IMDC Risikokategorie [intermediär/ ungünstig], Knochenmetastasen zu Baseline [ja/ nein]).</p> <p>b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung</p> <p>CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; 95 % KI: 95 % Konfidenzintervall</p>		

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al., 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur, 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Follow-Up-Datenschnitts (01. Juli 2017) herangezogen. Nach Auswertung des Follow-Up-Datenschnitts wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 43 Todesfälle (54 %) und im Sunitinib-Arm 47 Todesfälle (60 %) verzeichnet. Es ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 20 % (HR [95%-KI]: 0,80 [0,53; 1,21]). Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 26,6 [14,6, NE] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm (21,2 [16,3; 27,4] Monate).

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal „MET-IHC-Status“ festgestellt. In der Auswertung des Follow-Up-Datenschnitts wurden bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status im Cabozantinib-Arm 13 Todesfälle (41 %) und im Sunitinib-Arm 22 Todesfälle (73 %) verzeichnet, so dass sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 71 % (HR [95%-KI]: 0,29 [0,15; 0,59]) ergibt. Bei Patienten mit negativem MET-IHC-Status wurden im Cabozantinib-Arm 24 Todesfälle (62 %) und im Sunitinib-Arm 16 Todesfälle (53 %) verzeichnet, so dass sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für Tod um 42 % (HR [95%-KI]: 1,42 [0,75; 2,69]) ergibt. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 18,8 [13,5; NE] Monaten unter der im Sunitinib-Arm (30,8 [20,7; NE] Monate). Bei Patienten mit fehlendem MET-IHC-Status wurden im Cabozantinib-Arm 6 Todesfälle (75 %) und im Sunitinib-Arm 9 Todesfälle (50 %) verzeichnet, so dass sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für Tod um das 2,9-fache (HR [95%-KI]: 2,85 [0,98; 8,33]) ergibt. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 7,6 [1,3; 10,5] Monaten unter der im Sunitinib-Arm (27,0 [8,3; NE] Monate).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Gesamtpopulation und für Patienten mit einem negativen MET-IHC-Status nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ergibt.

## **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 (EMA, 2008, 2013). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CABOSUN-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 zum 15. September 2016 den finalen Datenschnitt der IRC-bewerteten Daten dar, zu welchem die mediane progressionsfreie Überlebensdauer 8,6 [6,8; 14,0] Monate im Cabozantinib-Arm und 5,3 [3,0; 8,2] Monate im Sunitinib-Arm betrug. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 52 % (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,74]). Für die IRC-bewerteten Daten wurde keine signifikante Effektmodifikation festgestellt. Der Follow-Up-Datenschnitt zum 01. Juli 2017 stellt die Ergebnisse der Prüfarzt-bewerteten Daten dar, zu welchem die mediane progressionsfreie Überlebensdauer 8,3 [6,5; 12,4] Monate im Cabozantinib-Arm und 5,4 [3,4; 8,2] Monate im Sunitinib-Arm betrug. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 43 % (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,85]). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wird die festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal

„MET-IHC-Status“ als nicht fazitrelevant eingestuft, da sich bei positivem und negativem MET-IHC-Status gleichgerichtete Effekte zeigen.

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

### ***Gesamtansprechrates***

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 Gesamtansprechrates operationalisiert. Die Gesamtansprechrates ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Zusätzlich wird auch Zeit bis zum Ansprechen betrachtet.

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates stellt der Datenschnitt zum 15. September 2016 die finalen Ergebnisse der IRC-bewerteten Daten dar. Die Teilnehmer erreichten maximal ein partielles Ansprechen, davon 16 Teilnehmer (20 %) im Cabozantinib-Arm und 7 Teilnehmer (9 %) im Sunitinib-Arm. Die Gesamtansprechrates unterschied sich basierend auf der ITT-Population nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 2,26 [0,98; 5,18]). Der Follow-Up-Datenschnitt zum 01. Juli 2017 stellt die finalen Ergebnisse der Prüfarzt-bewerteten Daten dar. 37 Teilnehmer erreichten ein Ansprechen, davon 28 Teilnehmer (35 %) im Cabozantinib-Arm und 9 Teilnehmer (12 %) im Sunitinib-Arm, wobei zwei Teilnehmer im Cabozantinib-Arm ein vollständiges Ansprechen erreichten. Die Gesamtansprechrates unterschied sich basierend auf der ITT-Population statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 3,07 [1,55; 6,08]), das heißt, die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen, war über dreimal höher als im Sunitinib-Arm.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Gesamtansprechen gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

### **UE**

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Safety-Population der Follow-up Analyse (Datenschnitt: 1. Juli 2017). Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen der vorigen Datenschnitte, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

***SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)***

Bei 39 Patienten (50%) im Cabozantinib-Arm und 39 Patienten (54%) im Sunitinib-Arm trat mindestens ein SUE ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung 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 9,1 [5,2; 21,5] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 5,7 [3,5; 8,5] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE um 22 % (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,23]). Es wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017).

***Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$  (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung))***

Bei 56 Patienten (72 %) im Cabozantinib-Arm und 56 Patienten (78 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betrug im Cabozantinib-Arm 2,4 [2,1; 3,7] Monate und im Sunitinib-Arm 2,1 [1,1; 2,5] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,19]).

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wird die festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ als nicht fazitrelevant eingestuft.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017).

***UE, die zum Therapieabbruch führen (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)***

Im Cabozantinib-Arm führten bei 17 Patienten (22 %) und im Sunitinib-Arm bei 17 Patienten (24 %) UE zum Therapieabbruch. In beiden Armen war die mediane Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, nicht schätzbar. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos von UE, die zum Therapieabbruch führen, um 15 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,42; 1,73]). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Effektmodifikationen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, der Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017).

***Spezifische UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$*** 

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. Im Weiteren werden jene spezifischen UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede ergaben.

***PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus der SOC „Untersuchungen“***

Unter Cabozantinib erfuhren 1 % (n=1) aller Patienten mindestens einmal das UE „Thrombozytenzahl vermindert“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Unter Sunitinib zeigte sich hingegen bei 11 % (n=8) mindestens einmal das UE „Thrombozytenzahl vermindert mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Verringerung der Thrombozytenzahl“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,84]).

Dies zeigte sich ebenfalls auf der Ebene der SOC „Untersuchungen“. Hier ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE der SOC „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,78]).

Bezüglich Untersuchungen des CTCAE-Grades  $\geq 3$  wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet und für verminderte Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades  $\geq 3$  wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.

***SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“***

Unter Cabozantinib erfuhren 3 % (n=2) mindestens einmal ein UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Unter Sunitinib zeigte sich bei 11 % (n=8) aller Patienten mindestens einmal ein UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten eines UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,84]).

Bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des mit CTCAE-Grades  $\geq 3$  wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Für weitere spezifische UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

***Gesamtfazit des Zusatznutzens in der Population B1***

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

Tabelle 4-K: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamt mortalität</b>	<u>Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status</u> Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b>	<u>Progressionsfreies Überleben</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtansprechrate</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b>	<u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Untersuchungen</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Thrombozytenzahl vermindert</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der Gesamtschau ergeben sich drei positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen drei Vorteile und keine Nachteile von Cabozantinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-K).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal MET-IHC-Status. Während in der Gesamtpopulation und bei Patienten mit negativem MET-IHC-Status ein Zusatznutzen nicht belegt ist, ergibt sich für Patienten mit positivem MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Bei den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen zeigte Cabozantinib jeweils einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib. Für beide Endpunkte wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und das Gesamtansprechen eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom dar (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Cabozantinib hat zudem einen Vorteil bezüglich dreier schwerer oder schwerwiegender Nebenwirkungen. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit

mittlerem Risiko ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im Sicherheitsprofil für alle Patienten und einer erheblichen Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status.

Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit mittlerem Risiko, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Sunitinib bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhält.

### Population B2

In der Population B2 konnte kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Temsirolimus abgeleitet werden, da für die Teilpopulation der Patienten mit hohem Risiko keine entsprechende Studie vorliegt. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht möglich, da für Temsirolimus keine geeignete Studie identifiziert werden konnte. Gegenüber Sunitinib zeigt sich wie auch für die Population B1 ein Vorteil.

#### 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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population B1: Patienten mit mittlerem Risiko	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Population B2: Patienten mit hohem Risiko	Kein Zusatznutzen belegt

## 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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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.

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

<sup>14</sup> 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) 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<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

---

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

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

Studien	Studientitel	Datenquelle
CABOSUN	Randomized Phase II Study Comparing Cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with Commercially Supplied Sunitinib in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienpublikationen (Chen et al., 2018; Choueiri et al., 2017; Choueiri et al., 2018; Schmidt et al., 2018)</li> <li>• Studienbericht (Exelixis Inc., 2017)</li> <li>• Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2018; WHO ICTRP, 2018)</li> </ul>

#### 4.7 Referenzliste

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

- [1] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.2 - April 2017. AWMF-Registernummer: 043/017-OL*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-017Ol-1\\_S3\\_Nierenzellkarzinom\\_2017-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf), abgerufen am: 01.09.2017.
- [2] Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S. F., Trinh Q.-D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F. und Karakiewicz, P. I., 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* 23 (4), S. 973–980.
- [3] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 09.10.2017.
- [4] Cella D., Yount S. und Du, H., 2006. *Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI)*. *The journal of supportive oncology* 4 (n.a.), S. 191–199.
- [5] Chen R. C., Feuille M., Meng J., Lister J., Marteau F., Morris M. J., George D. J. und Choueiri, Toni K., 2018. *Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST): analysis of cabozantinib vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203): Abstract No. 4556*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (15 (Suppl)), S. 4556.
- [6] Choueiri T. K., Halabi S., Sanford B. L., Hahn O., Michaelson M. D., Walsh M. K., Feldman D. R., Olencki T., Picus J., Small E. J., Dakhil S., George D. J. und Morris, Michael J., 2017. *Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance*

- A031203 CABOSUN Trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (6), S. 591–597.
- [7] Choueiri T. K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M. D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E. J., Dakhil S., Feldman D. R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D. und Morris, Michael J., 2018. *Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update*. European Journal of Cancer 94 (May), S. 115–125.
- [8] ClinicalTrials.gov, 2018. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT01835158 / NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158>, abgerufen am: 04.04.2018.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2018. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Januar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 20.03.2018.
- [10] Ebos J. M. L. und Kerbel, Robert S., 2011. *Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis*. Nature reviews. Clinical oncology 8 (4), S. 210–221.
- [11] Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D. und Verweij, J., 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
- [12] Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee, 2016. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 27 (Supplement 5), S. v58-v68.
- [13] European Medicines Agency (EMA), 1998. *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf), abgerufen am: 29.09.2017.
- [14] European Medicines Agency (EMA), 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf), abgerufen am: 29.09.2017.
- [15] European Medicines Agency (EMA), 2013. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Stand: 01.07.2013*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf), abgerufen am: 29.09.2017.
- [16] Exelixis Inc., 2017. *Clinical Study Report A031203 Randomized Phase II Study Comparing Cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with Commercially Supplied*

*Sunitinib in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Data on File.*

- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-235. Data on file.*
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 11.04.2018 B2, in Kraft getreten am 12. April 2018.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2018-04-12.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf), abgerufen am: 04.06.2018.
- [19] Gibney G. T., Aziz S. A., Camp R. L., Conrad P., Schwartz B. E., Chen C. R., Kelly W. K. und Kluger, H. M., 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 24 (2), S. 343–349.
- [20] Goebell P. J., Müller L., Staehler M., Müller M., Frank M., Kruggel L., Jänicke M., Marschner N. und for the RCC Registry group, 2017. *Prognostic factors for overall survival of patients with advanced renal cell carcinoma - Data from the German prospective RCC-Registry.* Annals of Oncology 28 (Suppl.11), S. 902P.
- [21] Gustafsson A., Martuszevska D., Johansson M., Ekman C., Hafizi S., Ljungberg B. und Dahlbäck, Björn, 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 (14), S. 4742–4749.
- [22] Heng D. Y.C., Xie W., Regan M. M., Harshman L. C., Bjarnason G. A., Vaishampayan U. N., Mackenzie M., Wood L., Donskov F., Tan M.-H., Rha S.-Y., Agarwal N., Kollmannsberger C., Rini B. I. und Choueiri, Toni K., 2013. *External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study.* The Lancet. Oncology 14 (2), S. 141–148.
- [23] Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B., 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire.* British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
- [24] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1: Stand: 21.11.2011.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf), abgerufen am: 29.09.2017.
- [25] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 02.10.2017.
- [26] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018).* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 28.05.2018.

- [27] Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R., 2018. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 30.05.2018.
- [28] Miller A. B., Hoogstraten B. und Staquet, M., 1981. *Reporting results of cancer treatment*. *Cancer* 47 (n.a.), S. 207–214.
- [29] Motzer R. J., Jonasch E. und Agarwal, Neeraj, 2017. *Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15 (n.a.), S. 804–834.
- [30] Pazdur R., 2008. *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*. *The oncologist* 13 (2), S. 19–21.
- [31] Peppercorn J. M., Smith T. J., Helft P. R., Debono D. J., Berry S. R., Wollins D. S., Hayes D. M., Von Roenn, Jamie H und Schnipper, Lowell E., 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 (6), S. 755–760.
- [32] Petrelli F. und Barni, Sandro, 2013. *Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies*. *Clinical genitourinary cancer* 11 (4), S. 385–389.
- [33] Pfizer Pharma GmbH, 2018a. *Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: (Stand: Februar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/009871>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [34] Pfizer Pharma GmbH, 2018b. *Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: März 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010635>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [35] Rankin E. B., Fuh K. C., Castellini L., Viswanathan K., Finger E. C., Diep A. N., LaGory E. L., Kariolis M. S., Chan A., Lindgren D., Axelson H., Miao Y. R., Krieg A. J. und Giaccia, Amato J., 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 (37), S. 13373–13378.
- [36] Schmidt E., Lister J., Neumann M., Wiecek W., Fu S., Vataire A.-L., Sostar J., Huang S. und Marteau, Florence, 2018. *Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naive Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis*. *Targeted oncology* 173 (2), S. 205–216.
- [37] Sennino B. und McDonald, Donald M., 2012. *Controlling escape from angiogenesis inhibitors*. *Nature reviews. Cancer* 12 (10), S. 699–709.
- [38] Shojaei F., Lee J. H., Simmons B. H., Wong A., Esparza C. O., Plumlee P. A., Feng J., Stewart A. E., Hu-Lowe D. D. und Christensen, James G., 2010. *HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors*. *Cancer research* 70 (24), S. 10090–10100.
- [39] Tumorregister München, 2006. *Spezielle Auswertungen C64 Nierenkarzinom: Krankheitsbild: Stand: 01.09.2006*. Verfügbar unter: [https://tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C64\\_\\_02\\_20091129\\_krank.pdf](https://tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C64__02_20091129_krank.pdf), abgerufen am: 29.09.2017.

- [40] Victorson D., Soni M. und Cella, David, 2006. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes*. Cancer 106 (3), S. 494–504.
- [41] WHO ICTRP, 2018. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT01835158 / NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158>, abgerufen am: 04.04.2018.
- [42] Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian, 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc 94 (4), S. 451–455.
- [43] Zhuang S. H., Xiu L. und Elsayed, Yusri 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 (5), S. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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**

Tabelle 4-71: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 2018 Woche 14	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	348370
2	exp kidney carcinoma/	61424
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	67306
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/	116826
5	1 or 2 or 3 or 4	355840
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	2421
7	exp cabozantinib/	2118
8	cabometyx.mp.	33
9	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
10	849217-68-1.rn.	1868
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	2423
12	(random\$ or double-blind\$).tw.	1334177
13	placebo\$.mp.	416162
14	12 or 13	1532063
15	5 and 11 and 14	224
16	remove duplicates from 15	218

Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to present	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) <sup>18</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.	243632
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	28914
3	(renal cell\$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	50293
4	exp Kidney Neoplasms/	67954
5	1 or 2 or 3 or 4	249755
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	520
7	cabometyx.mp.	4
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	849217-68-1.rm.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	520
11	randomi#ed controlled trial.pt. <sup>19</sup>	456829
12	randomi#ed.mp. <sup>19</sup>	763076
13	placebo.mp.	193780
14	11 or 12 or 13	817525
15	5 and 10 and 14	36
16	remove duplicates from 15	36

<sup>18</sup> Der RCT-Filter nach 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.

<sup>19</sup> Der RCT-Filter nach 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.

Tabelle 4-73: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – Februar 2018	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	9973
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	501
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	1791
4	exp Kidney Neoplasms/	683
5	1 or 2 or 3 or 4	10063
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	144
7	cabometyx.mp.	1
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	6 or 7 or 8	144
10	5 and 9	63
11	remove duplicates from 10	63

Tabelle 4-74: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	2005 bis 28. März 2018	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	1105
2	(renal cell carcinoma or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephroma* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	40
3	1 or 2	1109
4	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	2
5	cabometyx.mp.	0
6	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
7	4 or 5 or 6	2
8	3 and 7	1
9	remove duplicates from 8	1

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Tabelle 4-75: Suche in Embase nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 2018 Woche 14	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	348370
2	exp kidney carcinoma/	61424
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	67306
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/	116826
5	1 or 2 or 3 or 4	355840
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	2421
7	exp cabozantinib/	2118
8	cabometyx.mp.	33
9	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
10	849217-68-1.rn.	1868
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	2423
12	(random\$ or double-blind\$).tw.	1334177
13	placebo\$.mp.	416162
14	12 or 13	1532063
15	5 and 11 and 14	224
16	remove duplicates from 15	218

Tabelle 4-76: Suche in Medline nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to present	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) <sup>20</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.	243632
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	28914
3	(renal cell\$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	50293
4	exp Kidney Neoplasms/	67954
5	1 or 2 or 3 or 4	249755
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	520
7	cabometyx.mp.	4
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	849217-68-1.rn.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	520
11	randomi#ed controlled trial.pt. <sup>21</sup>	456829
12	randomi#ed.mp. <sup>21</sup>	763076
13	placebo.mp.	193780
14	11 or 12 or 13	817525
15	5 and 10 and 14	36
16	remove duplicates from 15	36

<sup>20</sup> Der RCT-Filter nach 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.

<sup>21</sup> Der RCT-Filter nach 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.

Tabelle 4-77: Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – Februar 2018	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.	9973
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	501
3	(renal cell\$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	1791
4	exp Kidney Neoplasms/	683
5	1 or 2 or 3 or 4	10063
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	144
7	cabometyx.mp.	1
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	6 or 7 or 8	144
10	5 and 9	63
11	remove duplicates from 10	63

Tabelle 4-78: Suche in Cochrane Database of Systematic Reviews nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	2005 bis 28. März 2018	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	1105
2	(renal cell carcinoma* or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephroma* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	40
3	1 or 2	1109
4	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	2
5	cabometyx.mp.	0
6	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
7	4 or 5 or 6	2
8	3 and 7	1
9	remove duplicates from 8	1

Tabelle 4-79: Suche in Embase nach RCT mit Temezirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 2018 Woche 14	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	348370
2	exp kidney carcinoma/	61424
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	67306
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/	116826
5	1 or 2 or 3 or 4	355840
6	(temsirolimus* or CCI-779 or CCI779 or "CCI 779").af. (7561)	7561
7	exp temsirolimus/	7374
8	torisel.af.	631
9	162635-04-3.rn.	6391
10	6 or 7 or 8 or 9	7566
11	(random\$ or double-blind\$).tw.	1334177
12	placebo\$.mp.	416162
13	11 or 12	1532063
14	5 and 10 and 13	941
15	remove duplicates from 14	932

Tabelle 4-80: Suche in Medline nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to present	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) <sup>22</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	243632
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	28914
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	50293
4	exp Kidney Neoplasms/	67954
5	1 or 2 or 3 or 4	249755
6	(temsirolimus* or CCI776 or "CCI 776" or CCI-776).af.	1394
7	exp TOR Serine-Threonine Kinases/ or exp Sirolimus/	29422
8	torisel.af.	21
9	162635-04-3.rn.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	29885
11	randomized controlled trial.pt. <sup>23</sup>	456829
12	randomized.mp. <sup>23</sup>	763076
13	placebo.mp.	193780
14	11 or 12 or 13	817525
15	5 and 10 and 14	321
16	remove duplicates from 15	321

<sup>22</sup> Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomized“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

<sup>23</sup> Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomized“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Tabelle 4-81: Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – Februar 2018	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.	9973
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	501
3	(renal cell\$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	1791
4	exp Kidney Neoplasms/	683
5	1 or 2 or 3 or 4	10063
6	exp sirolimus/	1251
7	(temsirolimus* or CCI-779 or CCI779 or "CCI 779").af.	197
8	torisel.af.	6
9	6 or 7 or 8	1417
10	5 and 9	153
11	remove duplicates from 10	151

Tabelle 4-82: Suche in Cochrane Database of Systematic Reviews nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018	
<b>Zeitsegment</b>	2005 bis 28. März 2018	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	1105
2	(renal cell carcinoma or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephroma* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	40
3	1 or 2	1109
4	(temsirolimus or torisel or CCI-779 or "CCI 779" or CCI779).af.	12
5	3 and 4	7
6	limit 5 to full systematic reviews	6
7	remove duplicates from 6	6

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

Tabelle 4-83: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cny1=&amp;state1=&amp;cny2=&amp;state2=&amp;cny3=&amp;state3=&amp;locn=&amp;rcv_s=&amp;rcv_e=&amp;lup_s=&amp;lup_e=">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cny1=&amp;state1=&amp;cny2=&amp;state2=&amp;cny3=&amp;state3=&amp;locn=&amp;rcv_s=&amp;rcv_e=&amp;lup_s=&amp;lup_e=</a>
<b>Suchstrategie</b>	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
<b>Anzahl der Treffer</b>	18

Tabelle 4-84: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Suchstrategie</b>	renal cell carcinoma AND cabozantinib OR kidney carcinoma AND cabozantinib OR urinary cancer AND cabozantinib OR renal cell carcinoma AND 849217-68-1 OR kidney carcinoma AND 849217-68-1 OR 849217-68-1 OR urinary cancer AND 849217-68-1 OR renal cell carcinoma AND XL184 OR kidney carcinoma AND XL184 OR urinary cancer AND XL184
<b>Anzahl der Treffer</b>	46 Einträge für 17 Studien

Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184</a>
<b>Suchstrategie</b>	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184
<b>Anzahl der Treffer</b>	14

Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	cabozantinib? [Active substance] ODER cabozantinib? [Product name/code] ODER cabozantinib? [Textfelder] ODER cabozantinib? [Title] ODER XL184? [Active substance] ODER XL184? [Product name/code] ODER XL184? [Title] ODER XL184? [Textfelder] ODER 849217-68-1 [CAS-number]
<b>Treffer</b>	7
<b>Suchstrategie (2)</b>	cabometyx? [Active substance] ODER cabometyx? [Product name/code] ODER cabometyx? [Textfelder] ODER cabometyx? [Title]
<b>Treffer</b>	0
<b>Treffer (1-2)<sup>a</sup></b>	7
<sup>a</sup> : Nach Ausschluss der Duplikate	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Tabelle 4-87: Suche in clinicaltrials.gov nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cny1=&amp;state1=&amp;cny2=&amp;state2=&amp;cny3=&amp;state3=&amp;locn=&amp;rev_s=&amp;rev_e=&amp;lup_s=&amp;lup_e=">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cny1=&amp;state1=&amp;cny2=&amp;state2=&amp;cny3=&amp;state3=&amp;locn=&amp;rev_s=&amp;rev_e=&amp;lup_s=&amp;lup_e=</a>
<b>Suchstrategie</b>	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
<b>Anzahl der Treffer</b>	18

Tabelle 4-88: Suche in WHO ICTRP nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Suchstrategie</b>	renal cell carcinoma AND cabozantinib OR kidney carcinoma AND cabozantinib OR urinary cancer AND cabozantinib OR renal cell carcinoma AND 849217-68-1 OR kidney carcinoma AND 849217-68-1 OR 849217-68-1 OR urinary cancer AND 849217-68-1 OR renal cell carcinoma AND XL184 OR kidney carcinoma AND XL184 OR urinary cancer AND XL184
<b>Anzahl der Treffer</b>	46 Einträge für 17 Studien

Tabelle 4-89: Suche in EU-CTR nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184</a>
<b>Suchstrategie</b>	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184
<b>Anzahl der Treffer</b>	14

Tabelle 4-90: Suche in PharmNet.Bund nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	?cabozantinib? [Active substance] ODER ?cabozantinib? [Product name/code] ODER ?cabozantinib? [Textfelder] ODER ?cabozantinib? [Title] ODER ?XL184? [Active substance] ODER ?XL184? [Product name/code] ODER ?XL184? [Title] ODER ?XL184? [Textfelder] ODER 849217-68-1 [CAS-number]
<b>Treffer</b>	7
<b>Suchstrategie (2)</b>	?cabometyx? [Active substance] ODER ?cabometyx? [Product name/code] ODER ?cabometyx? [Textfelder] ODER ?cabometyx? [Title]
<b>Treffer</b>	0
<b>Treffer (1-2)<sup>a</sup></b>	7
<sup>a</sup> : Nach Ausschluss der Duplikate	

Tabelle 4-91: Suche in clinicaltrials.gov nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Link</b>	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&cond=Renal+Cell+Carcinoma&intr=%28Temsirolimus+OR+Torisel+OR+CCI-776+OR+CCI776+OR+%22CCI+776%22%29+AND+%28sunitinib+or+sutent%29&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry1=&state1=&cntry2=&state
<b>Suchstrategie</b>	Renal Cell Carcinoma [Conditions] AND (Temsirolimus OR Torisel OR CCI-776 OR CCI776 OR "CCI 776") AND (sunitinib or sutent) [Intervention]
<b>Anzahl der Treffer</b>	21

Tabelle 4-92: Suche in WHO ICTRP nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Suchstrategie</b>	temsirolimus AND sunitinib OR torisel AND sunitinib OR CCI-776 AND sunitinib OR CCI776 AND sunitinib OR CCI 776 AND sunitinib OR temsirolimus AND sutent OR torisel AND sutent OR CCI-776 AND sutent OR CCI776 AND sutent OR CCI 776 AND sutent
<b>Anzahl der Treffer</b>	35 Einträge für 20 Studien

Tabelle 4-93: Suche in EU-CTR nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=temsirolimus+OR+torisel+OR+CCI-776+OR+CCI776+OR+%22CCI+776%22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=temsirolimus+OR+torisel+OR+CCI-776+OR+CCI776+OR+%22CCI+776%22</a>
<b>Suchstrategie</b>	temsirolimus OR torisel OR CCI-776 OR CCI776 OR "CCI 776"
<b>Anzahl der Treffer</b>	57

Tabelle 4-94: Suche in PharmNet.Bund nach RCT mit Temsirolimus für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung B2

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.04.2018
<b>Suchstrategie</b>	?temsirolimus? [Active substance] ODER ?temsirolimus? [Product name/code] ODER ?temsirolimus? [Textfelder] ODER ?temsirolimus? [Title] ODER ?CCI?776? [Active substance] ODER ?CCI?776? [Product name/code] ODER ?CCI?776? [Textfelder] ODER ?CCI?776? [Title]
<b>Treffer</b>	21

**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**

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

**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**

##### **Suche nach Studien mit Cabozantinib vs. Sunitinib**

- 1a. ClinicalTrials.gov 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 2a. ClinicalTrials.gov 2016. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors: NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-001*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 3a. ClinicalTrials.gov 2017. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: *PT2385-101*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 4a. ClinicalTrials.gov 2017. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 5a. ClinicalTrials.gov 2017. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 6a. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *U1111-1201-4230 JapicCTI-173763 Cabozantinib-2001*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 7a. ClinicalTrials.gov 2018. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 8a. ClinicalTrials.gov 2018. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 9a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: HCl102309.

University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 10a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer: NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: 120205 12-C-0205. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 11a. ClinicalTrials.gov 2018. *cabozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT 150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 12a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 13a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 P141706 150160 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 14a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 15a. ClinicalTrials.gov 2018. *CB-839 With Cabozantinib vs. Placebo With Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 16a. ClinicalTrials.gov 2018. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03419572 / 2017-000734-61 EUPAS19464*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 17a. ClinicalTrials.gov 2018. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 18a. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2015-002133-22*. Studiennummer des Sponsors: *C31005*. Millenium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002133-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 19a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2012-001426-99*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-306*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001426-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 20a. EU-Clinical Trials Register 0. *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 .: 2012-001834-33*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-307*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001834-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 21a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-001010-14*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001010-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 22a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: *CA209-9ER*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000759-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E2.
- 23a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma*

*Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91.* Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001001-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

24a. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2016-002778-11.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002778-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

25a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-003402-40.*

Studiennummer des Sponsors: XL184-401. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003402-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

26a. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors: 2009-012964-14.* Studiennummer des Sponsors: XL184-203. Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012964-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

27a. EU-Clinical Trials Register 0. *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 doxor.: 2013-000762-11.*

Studiennummer des Sponsors: 62113-55115. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000762-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

28a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2015-003436-13.* Studiennummer des Sponsors: 105RC101.

TRACON Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003436-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

29a. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer: 2015-003249-25.* Studiennummer des Sponsors: ATLANTIS\_2015. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003249-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

30a. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2008-002320-29.*

Studiennummer des Sponsors: *XL184-301*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-002320-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 31a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2014-000501-13.*

Studiennummer des Sponsors: *1317-STBSG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000501-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000501-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 32a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2013-001010-14.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 33a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2012-001834-33.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-307*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 34a. Pharmnet.Bund 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20.* Studiennummer des Sponsors: *CA209-9ER*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 35a. Pharmnet.Bund 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-309*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 36a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2013-000762-11.* Studiennummer des Sponsors: *62113-55115*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 37a. Pharmnet.Bund 0. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: 2008-002320-29.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-301*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 38a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2014-000501-13*. Studiennummer des Sponsors: 1317-STBSG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 39a. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: XL184-008. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 40a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: PT2385-101. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 41a. WHO ICTRP 2017. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib: 2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 42a. WHO ICTRP 2017. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 43a. WHO ICTRP 2018. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: U1111-1201-4230 JapicCTI-173763 Cabozantinib-2001. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 44a. WHO ICTRP 2018. *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: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308 / DRKS00005393. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 45a. WHO ICTRP 2018. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681>, abgerufen am:

04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 46a. WHO ICTRP 2018. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 47a. WHO ICTRP 2018. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: HCl102309. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 48a. WHO ICTRP 2018. *caBozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 49a. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 50a. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 P141706 150160 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 51a. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 52a. WHO ICTRP 2018. *CB-839 With Cabozantinib vs. Placebo With Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

53a. WHO ICTRP 2018. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

54a. WHO ICTRP 2018. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

### Suche nach Studien mit Cabozantinib vs. Temsirolimus

1b. ClinicalTrials.gov 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

2b. ClinicalTrials.gov 2016. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors: NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-001*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

3b. ClinicalTrials.gov 2017. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: *PT2385-101*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

4b. ClinicalTrials.gov 2017. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

5b. ClinicalTrials.gov 2017. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

6b. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *U1111-1201-4230 JapicCTI-173763 Cabozantinib-2001*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

7b. ClinicalTrials.gov 2018. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

8b. ClinicalTrials.gov 2018. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

9b. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: HCl102309.

University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

10b. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer: NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: 120205 12-C-0205. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

11b. ClinicalTrials.gov 2018. *cabozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT 150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

12b. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

13b. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 P141706 150160 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

14b. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

15b. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E3.

- 16b. ClinicalTrials.gov 2018. *CB-839 With Cabozantinib vs. Placebo With Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 17b. ClinicalTrials.gov 2018. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03419572 / 2017-000734-61 EUPAS19464*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-001 EUPAS19464. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 18b. ClinicalTrials.gov 2018. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: XL184-021. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 19b. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2015-002133-22*. Studiennummer des Sponsors: C31005. Millenium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002133-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 20b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2012-001426-99*. Studiennummer des Sponsors: XL184-306. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001426-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 21b. EU-Clinical Trials Register 0. *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 .: 2012-001834-33*. Studiennummer des Sponsors: XL184-307. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001834-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 22b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-001010-14*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001010-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 23b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb International

- Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000759-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E2.
- 24b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001001-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 25b. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002778-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 26b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-003402-40*. Studiennummer des Sponsors: XL184-401. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003402-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 27b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors: 2009-012964-14*. Studiennummer des Sponsors: XL184-203. Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012964-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 28b. EU-Clinical Trials Register 0. *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 doxor.: 2013-000762-11*. Studiennummer des Sponsors: 62113-55115. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000762-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 29b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2015-003436-13*. Studiennummer des Sponsors: 105RC101. TRACON Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003436-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E2.
- 30b. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer: 2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: ATLANTIS\_2015. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2015-003249-25, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 31b. EU-Clinical Trials Register 0. *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.:* 2008-002320-29. Studiennummer des Sponsors: XL184-301. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-002320-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 32b. EU-Clinical Trials Register 0. *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:* 2014-000501-13. Studiennummer des Sponsors: 1317-STBSG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000501-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000501-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 33b. Pharmnet.Bund 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma:* 2017-000759-20. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 34b. Pharmnet.Bund 0. *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:* 2012-001834-33. Studiennummer des Sponsors: XL184-307. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 35b. Pharmnet.Bund 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib:* 2013-001001-91. Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 36b. Pharmnet.Bund 0. *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:* 2013-001010-14. Studiennummer des Sponsors: XL184-308. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 37b. Pharmnet.Bund 0. *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:* 2013-000762-11. Studiennummer des Sponsors: 62113-55115. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 38b. Pharmnet.Bund 0. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: 2008-002320-29*. Studiennummer des Sponsors: XL184-301. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 39b. Pharmnet.Bund 0. *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: 2014-000501-13*. Studiennummer des Sponsors: 1317-STBSG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 40b. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: XL184-008. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 41b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: PT2385-101. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 42b. WHO ICTRP 2017. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib: 2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 43b. WHO ICTRP 2017. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 44b. WHO ICTRP 2018. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: U1111-1201-4230 JapicCTI-173763 Cabozantinib-2001. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 45b. WHO ICTRP 2018. *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: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308 / DRKS00005393. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393>, abgerufen am:

04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 46b. WHO ICTRP 2018. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 47b. WHO ICTRP 2018. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 48b. WHO ICTRP 2018. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: HC1102309. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 49b. WHO ICTRP 2018. *caBozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 50b. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 51b. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 P141706 150160 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 52b. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 53b. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E3.
- 54b. WHO ICTRP 2018. *CB-839 With Cabozantinib vs. Placebo With Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 55b. WHO ICTRP 2018. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: XL184-021. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 56b. WHO ICTRP 2018. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: 16-2300.cc. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### Suche nach Studien mit Cabozantinib vs. Sunitinib

- 1a. ClinicalTrials.gov 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: XL184-008. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 2a. ClinicalTrials.gov 2016. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors: NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-001. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 3a. ClinicalTrials.gov 2017. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: PT2385-101. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 4a. ClinicalTrials.gov 2017. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747>,

abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 5a. ClinicalTrials.gov 2017. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: 16-2300.cc. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 6a. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: U1111-1201-4230 JapicCTI-173763 Cabozantinib-2001. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 7a. ClinicalTrials.gov 2018. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 8a. ClinicalTrials.gov 2018. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E2.
- 9a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: HCl102309. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 10a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer: NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: 120205 12-C-0205. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 11a. ClinicalTrials.gov 2018. *caBozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT 150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 12a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 13a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 P141706 150160 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 14a. ClinicalTrials.gov 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 15a. ClinicalTrials.gov 2018. *CB-839 With Cabozantinib vs. Placebo With Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 16a. ClinicalTrials.gov 2018. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03419572 / 2017-000734-61 EUPAS19464*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-001 EUPAS19464. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 17a. ClinicalTrials.gov 2018. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: XL184-021. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 18a. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2015-002133-22*. Studiennummer des Sponsors: C31005. Millenium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002133-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 19a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2012-001426-99*. Studiennummer des Sponsors: XL184-306. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001426-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 20a. EU-Clinical Trials Register 0. *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 .: 2012-001834-33*. Studiennummer des Sponsors: XL184-307. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001834-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 21a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-001010-14.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001010-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

22a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20.* Studiennummer des Sponsors: *CA209-9ER.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000759-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

23a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001001-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

24a. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2016-002778-11.* Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218.* Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002778-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

25a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-003402-40.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-401.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003402-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

26a. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors: 2009-012964-14.* Studiennummer des Sponsors: *XL184-203.* Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012964-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

27a. EU-Clinical Trials Register 0. *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 doxor.: 2013-000762-11.* Studiennummer des Sponsors: *62113-55115.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000762-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

28a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2015-003436-13*. Studiennummer des Sponsors: *105RC101*.

TRACON Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003436-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 29a. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer: 2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: *ATLANTIS\_2015*. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003249-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 30a. EU-Clinical Trials Register 0. *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.: 2008-002320-29*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-301*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-002320-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 31a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2014-000501-13*. Studiennummer des Sponsors: *1317-STBSG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000501-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000501-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 32a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2013-001010-14*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 33a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2012-001834-33*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-307*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 34a. Pharmnet.Bund 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: *CA209-9ER*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 35a. Pharmnet.Bund 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am:

04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 36a. Pharmnet.Bund 0. *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: 2013-000762-11.* Studiennummer des Sponsors: 62113-55115. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 37a. Pharmnet.Bund 0. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: 2008-002320-29.* Studiennummer des Sponsors: XL184-301. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 38a. PharmnetBund 0. *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: 2014-000501-13.* Studiennummer des Sponsors: 1317-STBSG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 39a. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619.* Studiennummer des Sponsors: XL184-008. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 40a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980.* Studiennummer des Sponsors: PT2385-101. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 41a. WHO ICTRP 2017. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib: 2013-001001-91.* Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 42a. WHO ICTRP 2017. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747.* Studiennummer des Sponsors: XL184-308. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 43a. WHO ICTRP 2018. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219.* Studiennummer des Sponsors: U1111-1201-4230 JapicCTI-173763 Cabozantinib-2001. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 44a. WHO ICTRP 2018. *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: NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: XL184-308 / DRKS00005393. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 45a. WHO ICTRP 2018. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 46a. WHO ICTRP 2018. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 47a. WHO ICTRP 2018. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: HCl102309. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 48a. WHO ICTRP 2018. *caBozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 49a. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 50a. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 P141706 150160 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208>,

abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

51a. WHO ICTRP 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

52a. WHO ICTRP 2018. *CB-839 With Cabozantinib vs. Placebo With Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

53a. WHO ICTRP 2018. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: XL184-021. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

54a. WHO ICTRP 2018. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: 16-2300.cc. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

### Suche nach Studien mit Temsirolimus vs. Sunitinib

1b. ClinicalTrials.gov 2007. *A Study Combining Treatment With Temsirolimus and Sunitinib for Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT00417677*. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-402. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417677>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

2b. ClinicalTrials.gov 2010. *A Study of RAD001 and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT00422344*. Studiennummer des Sponsors: 06-105. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422344>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

3b. ClinicalTrials.gov 2012. *Study in Non-Clear Cell Renal Carcinoma (Ncc-RCC) Temsirolimus Versus Sunitinib: NCT00979966 / 2009-010143-13*. Studiennummer des Sponsors: C-II-006. Central European Society for Anticancer Drug Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979966>, abgerufen am:

04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

4b. ClinicalTrials.gov 2013. *Combination of Temsirolimus and Bevacizumab in Patient With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT00619268*. Studiennummer des Sponsors: TORAVA ET2007-035. CENTRE LEON BERARD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619268>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

5b. ClinicalTrials.gov 2013. *Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT01616186*. Studiennummer des Sponsors: UCSF CC# 12521. Andrea Harzstark (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616186>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

6b. ClinicalTrials.gov 2013. *Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib: NCT00474786*. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-404 B1771003. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474786>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

7b. ClinicalTrials.gov 2014. *Molecular Determinants for Therapy Response on Renal Cell Carcinoma: NCT02208128*. Studiennummer des Sponsors: S-539/2013 DRKS00006193. Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208128>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

8b. ClinicalTrials.gov 2015. *A Phase Ib Study of Rad001 and Sutent to Treat Renal Cell Carcinoma: NCT00788060*. Studiennummer des Sponsors: Pro00000548. Daniel George, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788060>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2, E5.

9b. ClinicalTrials.gov 2015. *Sunitinib Plus Temsirolimus in Patients With Renal Cell Cancer (RCC): NCT01122615*. Studiennummer des Sponsors: 2009-0037 NCI-2011-02066. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122615>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

10b. ClinicalTrials.gov 2016. *Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT00903175 / 2009-011056-21*. Studiennummer des Sponsors: CRAD001L2202. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903175>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

11b. ClinicalTrials.gov 2016. *Sequential Therapy With Bevacizumab, RAd001 (Everolimus) and Tyrosinekinase Inhibitors (TKI) in Metastatic Renal Cell Carinoma (mRCC): NCT01731158 / 2011-005939-78*. Studiennummer des Sponsors: C-II-008. Central European Society for Anticancer Drug Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731158>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

12b. ClinicalTrials.gov 2017. *CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC): NCT02187302*. Studiennummer des Sponsors: CRLX101-208. NewLink Genetics Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187302>, abgerufen am:

04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 13b. ClinicalTrials.gov 2017. *Efficacy Study of Sunitinib and Everolimus (Rotational vs Sequential Arm) in Pats. With m Clear Cell Renal Cancer: NCT01784978*. Studiennummer des Sponsors: *SUNRISES STUDY (CRAD001LIC34T)*. Associació per a la Recerca Oncologica, Spain (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784978>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 14b. ClinicalTrials.gov 2017. *Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer: NCT02560012*. Studiennummer des Sponsors: *HSC-14-0665 GU-14-102*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560012>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 15b. ClinicalTrials.gov 2017. *Safety and Efficacy of Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of First Line Therapy With Sunitinib or Pazopanib: NCT01514448 / 2011-003416-23*. Studiennummer des Sponsors: *CRAD001LDE43*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514448>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 16b. ClinicalTrials.gov 2018. *Everolimus Versus Sunitinib in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT01185366*. Studiennummer des Sponsors: *2009-0628 NCI-2012-01789*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185366>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 17b. ClinicalTrials.gov 2018. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 18b. ClinicalTrials.gov 2018. *Phase II Study of Afinitor vs. Sutent in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT01108445*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00020714 CRAD001L2402T*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108445>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

- 19b. ClinicalTrials.gov 2018. *Phase II Study of Alternating Sunitinib and Temsirolimus: NCT01517243*. Studiennummer des Sponsors: *D1011*. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517243>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 20b. ClinicalTrials.gov 2018. *Registry For Temsirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]: NCT00700258*. Studiennummer des Sponsors: *3066K1-4407 B1771009*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700258>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1, E5.

- 21b. ClinicalTrials.gov 2018. *Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting: NCT02184416*. Studiennummer des Sponsors: *A4061078 ADONIS*. Pfizer (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184416>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 22b. EU-Clinical Trials Register 0. *?TWIST? RANDOMIZED PROSPECTIVE PHASE II STUDY OF TEMSIROLIMUS WITH OR WITHOUT LOW-DOSE INTERFERON ALPHA IN METASTATIC NON-CLEAR RENAL CELL CARCINOMA: GOIRC STUDY 02/2008: 2008-000928-71*. Studiennummer des Sponsors: *GOIRC02/2008-TWIST*. GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-000928-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000928-71), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E3.

- 23b. EU-Clinical Trials Register 0. *[Targetspezifische Second-line-Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms mit Temsirolimus] Target-specific therapy of metastatic urothelial carcinoma with temsirolimus: 2008-008478-30*. Studiennummer des Sponsors: *RWZB-09/1*. Lukaskrankenhaus GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-008478-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008478-30), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 24b. EU-Clinical Trials Register 0. *2011-005031-96*. Studiennummer des Sponsors: *LLO-TEM-2011-01/TEMIG-4*. Dr. Antonio Lombart Cussac (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005031-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005031-96), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 25b. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase II trial to assess the efficacy of temsirolimus added to standard primary therapy in elderly patients with newly diagnosed AML: 2011-002365-37*. Studiennummer des Sponsors: *3066K1-1165*. J.W. Goethe-University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002365-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002365-37), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 26b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-center, Open-label Extension Study of the Safety and Tolerability of Long-term Administration of Oral CCI-779 (Temsirolimus) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis Who Completed Stud.: 2005-000171-18*. Studiennummer des Sponsors: *3066A2-214-WW*. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-000171-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000171-18), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 27b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 1B of crizotinib either in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies Study ITCC 053: 2015-005437-53*. Studiennummer des Sponsors: *ITCC053*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005437-53](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005437-53), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 28b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Randomized Clinical Trial of ABT-888 in Combination with Temozolomide Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone in Subjects with Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer: 2009-015082-31*. Studiennummer des Sponsors: *M10-757*. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar

unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015082-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015082-31), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 29b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temezirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations: 2012-004743-68*. Studiennummer des Sponsors: PUMA-NER-4201. Puma Biotechnology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004743-68](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 30b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral CCI-779 administered in combination with letrozole vs. letrozole alone as first line hormonal therapy in postmenopausal women wi.: 2004-000015-25*. Studiennummer des Sponsors: 3066A1-303-WW. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000015-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000015-25), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 31b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/III Safety and Exploratory Pharmacodynamic Study of Intravenous Temezirolimus (CCI-779) in Pediatric Subjects with Relapsed/Refractory Solid Tumors: 2007-000371-42*. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-139-US. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000371-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000371-42), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 32b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/III single-arm trial to evaluate the combination of cisplatin and gemcitabine with the mTOR inhibitor temsirolimus for treatment of advanced cancers, including first-line treatment of pati.: 2007-007615-82*. Studiennummer des Sponsors: SPON417-07. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-007615-82](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007615-82), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1, E2.

- 33b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I/II trail to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Torisel(tm)) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicul.: 2009-013351-30*. Studiennummer des Sponsors: 341. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-013351-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 34b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/III Trial of Temezirolimus Plus Neratinib for Patients with Metastatic HER2-Amplified or Triple-Negative Breast Cancer: 2012-005037-37*. Studiennummer des Sponsors: 10-005. Puma Biotechnology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005037-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005037-37), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 35b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase Ib study of combination of temsirolimus (Torisel(r)) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD, Doxil(r)/ Caelyx(r)) in advanced or recurrent breast, endometrial and ovarian cancer: 2009-010290-21*. Studiennummer

- des Sponsors: *UMCNONCO200902*. University Medical Centre Nijmegen St Radboud (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-010290-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010290-21), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 36b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma: 2016-002307-26*. Studiennummer des Sponsors: *0216-ASG*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002307-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 37b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study of pazopanib in patients with metastatic or unresectable renal cell carcinoma (RCC) who have failed prior sunitinib therapy: 2010-022770-13*. Studiennummer des Sponsors: *ICORG10-01*. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-022770-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022770-13), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 38b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study of temsirolimus and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme: 2008-003679-40*. Studiennummer des Sponsors: *BEV-CCI-779-GBM-02*. Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-003679-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003679-40), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 39b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study of Temsirolimus in patients with advanced hormone - and chemotherapy - resistant prostate cancer: 2011-002087-24*. Studiennummer des Sponsors: *CT/11.02*. Hellenic Oncology Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002087-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002087-24), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 40b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of a salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus (Torisel(tm)) added to the standard therapy of Rituximab and DHAP f.: 2011-001491-20*. Studiennummer des Sponsors: *STORM-2011*. Ruprecht-Karls University Heidelberg, Medical Faculty (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001491-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001491-20), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 41b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Trial of Oral Deforolimus (AP23573; MK-8669), an mTOR Inhibitor, in Combination with Trastuzumab for Patients with HER2-positive Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer: 2008-001971-30*. Studiennummer des Sponsors: *AP23573-08-207*. Merck & Co, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001971-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001971-30), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 42b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot Study of Erlotinib and Temsirolimus in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Failure of at Least 1 Prior Platinum-based Treatment: 2009-017101-11*. Studiennummer des Sponsors: *Em/Erlo in NSCLC-Pilotstudy*. MUW, Klinik für Innere Medizin I, Onkologie (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-)

017101-11, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 43b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PILOT STUDY OF SEQUENTIAL, NON-MYELOABLATIVE HLA-IDENTICAL SIBLING DONOR ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOLLOWED BY IV TEMSIROLIMUS IN PATIENTS WITH ADVANCED, TKI-REFRACTORY CLEAR-CELL RENA.:* 2008-003870-16. Studiennummer des Sponsors: *AlloTor*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-003870-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003870-16), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 44b. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dac.:* 2011-002611-29. Studiennummer des Sponsors: *MEL001*. Freistaat Bayern (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002611-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 45b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell L.:* 2012-000601-74. Studiennummer des Sponsors: *PCI-32765MCL3001*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000601-74](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 46b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temsirolimus (TEM SR) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma:* 2009-015498-11. Studiennummer des Sponsors: *3066K1-4438/B1771007*. Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015498-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015498-11), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 47b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy:* 2007-000062-20. Studiennummer des Sponsors: *3066K1-404-WW*. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Global Medical Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-000062-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000062-20), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 48b. EU-Clinical Trials Register 0. *A single arm, open-label multicenter phase II trial of temsirolimus in patients with relapsed/ recurrent squamous cell cancer of the Head and Neck (HNSCC):* 2009-014396-43. Studiennummer des Sponsors: *HN001 (TEMHEAD)*. Medical School Hannover (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-014396-43](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014396-43), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 49b. EU-Clinical Trials Register 0. *A therapy and pharmacokinetics study of temsirolimus in patients with refractory and recidivated primary CNS lymphoma:* 2009-011277-33.

Studiennummer des Sponsors: *PZNSL. Charité - University Hospital of Berlin* (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-011277-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011277-33), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 50b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label, single institution, phase II study of the mTOR inhibitor temsirolimus in unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma (RCC) in patients previously treated with both cytokines .: 2007-007045-12.*

Studiennummer des Sponsors: *PV RCC 07-01. OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-007045-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007045-12), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 51b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label phase II trial of Clofarabine and Temsirolimus in older patients with relapsed or refractory Acute Myeloid Leukemia (AML): 2007-005374-31.* Studiennummer des Sponsors: *GIMEMA AML1107.*

*G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-005374-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005374-31), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 52b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge.: 2009-015459-25.*

Studiennummer des Sponsors: *CTKI258A2302. Novartis Pharma Services AG* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015459-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015459-25), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 53b. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Trial of intravenous Temsirolimus (CCI-779) at two Dose Levels Compared to Investigator's Choice Therapy in relapsed, Refractory Subjects with Mantle Cell lymphom.: 2004-001430-16.* Studiennummer des Sponsors: *3066K1-305-WW. Wyeth Research, Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-001430-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001430-16), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 54b. EU-Clinical Trials Register 0. *AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL: 2008-001451-21.*

Studiennummer des Sponsors: *A4061032. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001451-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001451-21), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 55b. EU-Clinical Trials Register 0. *Carcinome hépatocellulaire avancé sur cirrhose Child B : étude de tolérance et d'efficacité du Torisel(r) (Temsirolimus): 2009-014443-36.*

Studiennummer des Sponsors: *FFCD 0903. Francophone de Cancérologie Digestive* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-014443-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014443-36), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 56b. EU-Clinical Trials Register 0. *Dyva-AAGG: Dysfonction vasculaire micro et macro vasculaire induite par les traitements anti-angiogéniques : Identification de nouveaux marqueurs pronostics: 2011-002387-24.* Studiennummer des Sponsors: *CHU-P2011-05.*

- CHU Angers (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002387-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002387-24), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 57b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy and safety of Bevacizumab/Temsirolimus combination after first-line Bevacizumab/IFN combination in advanced renal cell carcinoma: 2010-020664-38*. Studiennummer des Sponsors: HE 21/10. Hellenic Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020664-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020664-38), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 58b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy, tolerability and safety of Temsirolimus in women with platinum-refractory ovarian carcinoma or advanced endometrial carcinoma: 2011-000299-33*. Studiennummer des Sponsors: AGO-GYN8. AGO Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-000299-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000299-33), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 59b. EU-Clinical Trials Register 0. *En fase II undersøgelse af Temsirolimus og Irinotecan til behandlingsresistente patienter med metastaserende colorectal cancer og KRAS mutationer: 2008-007665-22*. Studiennummer des Sponsors: 34720696. Vejle Sygehus (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007665-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007665-22), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 60b. EU-Clinical Trials Register 0. *Etude de phase II randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité de l'association Avastin (bevacizumab) + Torisel (temsirolimus) versus Sutent (sunitinib) versus Avastin+ Roféron(inte.: 2007-003369-42*. Studiennummer des Sponsors: ET2007-035. CENTRE LEON BERARD (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-003369-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003369-42), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 61b. EU-Clinical Trials Register 0. *Evaluation de l'efficacité du temsirolimus chez des patients récidivant d'un cancer de la vessie après une première ligne de chimiothérapie. Essai clinique de phase II multicentrique: 2009-011049-15*. Studiennummer des Sponsors: IB 2009-08. Institut Bergonié - Département d'Oncologie Médicale (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-011049-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011049-15), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 62b. EU-Clinical Trials Register 0. *Evaluation of the activity of temsirolimus with FLT-PET in patients with renal cell cancer: 2009-012802-38*. Studiennummer des Sponsors: UMCNONCO200903. University Medical Centre Nijmegen St Radboud (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012802-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012802-38), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E3. E5.
- 63b. EU-Clinical Trials Register 0. *GEMCITABINE COMBINED WITH THE mTOR INHIBITOR TEMSIROLIMUS (CCI-779) IN PATIENTS WITH INOPERABLE OR METASTATIC PANCREATIC CANCER: 2008-002791-10*. Studiennummer des Sponsors: HE 3/07. Hellenic Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-)

- 002791-10, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 64b. EU-Clinical Trials Register 0. *Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer: 2014-004830-25*.  
Studiennummer des Sponsors: *KIT*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004830-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 65b. EU-Clinical Trials Register 0. *Klinisk utvecklingsarbete för utvärdering av molykulärt riktad behandling vid metastaserande njurcancer- PETTO: 2008-003328-45*. Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-003328-45](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003328-45), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E3.
- 66b. EU-Clinical Trials Register 0. *Medical optimization of TORisel (MoTOR): MULTICENTER, PHASE II EVALUATION OF TORISEL AS II-LINE TREATMENT FOR METASTATIC RCC PATIENTS PROGRESSING AFTER CYTOKINE THERAPY, TYROSINE KINASE, OR ANGIOGE.: 2008-006798-33*. Studiennummer des Sponsors: *MOTOR*. CONSORZIO ONCOTECH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006798-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006798-33), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 67b. EU-Clinical Trials Register 0. *Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma: 2014-005341-44*.  
Studiennummer des Sponsors: *ICT*. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005341-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 68b. EU-Clinical Trials Register 0. *N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy: 2013-001363-23*. Studiennummer des Sponsors: *MetAction*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001363-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001363-23), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 69b. EU-Clinical Trials Register 0. *Pharmakokynetic and Pharmacodynamic study of Temsirolimus in Renal Cell Carcinoma Patients: 2011-001113-14*. Studiennummer des Sponsors: *TEM-IIG-2*. Fundación Hospital Clinic i Provincial (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001113-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001113-14), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 70b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 3b, Randomized, Open-Label Study of Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-Alfa as First-Line Treatment in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma: 2007-003793-26*. Studiennummer des Sponsors: *3066K1-3311-WW*. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-003793-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003793-26), abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E3.
- 71b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I/II clinical trial with Bendamustine and Temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma that are not*

*eligible for high dose chemotherapy and stem cell transplantat.: 2009-014844-13.*  
Studiennummer des Sponsors: 50-2009. Charité Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.).  
Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-014844-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014844-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

72b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I/II study with Temsirolimus versus no add-on in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) receiving first-line Docetaxel chemotherapy CESAR Study in Prostrate Cancer wi.: 2010-018370-21.* Studiennummer des Sponsors: C-II-007. CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research EWIV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018370-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018370-21), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

73b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase III Randomized Double-blind Cross-over trial of Supersaturated Calcium-phosphate rinse (Caphosol(r)) versus NaCl 0.9% in the relief of Oral Mucositis in renal cell carcinoma, hepatocellular car.: 2010-024425-20.* Studiennummer des Sponsors: *Esperanz-002*. Leiden University Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024425-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024425-20), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

74b. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective randomized phase-II trial with Temsirolimus versus Sunitinib in previously untreated patients with advanced or metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2009-010143-13.* Studiennummer des Sponsors: C-II-006. CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-010143-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010143-13), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

75b. EU-Clinical Trials Register 0. *Radiation therapy and concurrent plus adjuvant Temsirolimus (CCI-779) versus chemo-irradiation with Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma without methylation of the MGMT gene promoter - a ra.: 2008-003003-31.* Studiennummer des Sponsors: *EORTC 26082 - 22081*. EORTC Headquarters (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-003003-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003003-31), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

76b. EU-Clinical Trials Register 0. *STUDY OF THE mTOR INHIBITOR TEMSIROLIMUS (CCI-779) IN PATIENTS WITH CA125 ONLY RELAPSE OF OVARIAN CANCER A phase II study by the Hellenic Cooperative Oncology Group: 2008-007925-38.* Studiennummer des Sponsors: *HE 4/09*. Hellenic Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007925-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007925-38), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

77b. EU-Clinical Trials Register 0. *Treatment of MDS patients with single agent temsirolimus - a pilot study: 2009-014768-21.* Studiennummer des Sponsors: *TUD-TEMDS1-042*. Dresden Technical University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-014768-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014768-21), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

78b. EU-Clinical Trials Register 0. *Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed*

*glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Maste.: 2015-002752-27.* Studiennummer des Sponsors: *NCT-2014-0235/N2M2.* University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002752-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002752-27), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

79b. Pharmnet.Bund 0. *A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase II trial to assess the efficacy of temsirolimus added to standard primary therapy in elderly patients with newly diagnosed AML: 2011-002365-37.* Studiennummer des Sponsors: *3066K1-1165.* J.W. Goethe-University (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

80b. Pharmnet.Bund 0. *A Phase I/II Safety and Exploratory Pharmacodynamic Study of Intravenous Temsirolimus (CCI-779) in Pediatric Subjects with Relapsed/Refractory Solid Tumors: 2007-000371-42.* Studiennummer des Sponsors: *3066K1-139-US.* Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

81b. Pharmnet.Bund 0. *A phase I/II trail to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Torisel(TM)) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma in fist to third relapse: 2009-013351-30.* Studiennummer des Sponsors: *341.* Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

82b. Pharmnet.Bund 0. *A phase II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of a salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus (Torisel(TM)) added to the standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial: 2011-001491-20.* Studiennummer des Sponsors: *STORM-2011.* Ruprecht-Karls University Heidelberg, Medical Faculty (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

83b. Pharmnet.Bund 0. *A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine(DTIC) in patients with advanced melanoma: 2011-002611-29.* Studiennummer des Sponsors: *MEL001.* Freistaat Bayern (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

84b. Pharmnet.Bund 0. *A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temsirolimus (TEMSR) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma: 2009-015498-11.* Studiennummer des Sponsors: *3066K1-4438/B1771007.* Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

85b. Pharmnet.Bund 0. *A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line*

*Sunitinib Therapy: 2007-000062-20. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-404-WW. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

86b. Pharmnet.Bund 0. *A single arm, open-label multicenter phase II trial of temsirolimus in patients with relapsed/ recurrent squamous cell cancer of the Head and Neck (HNSCC): 2009-014396-43. Studiennummer des Sponsors: HN001 (TEMHEAD). Medical School Hannover (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

87b. Pharmnet.Bund 0. *A therapy and pharmacokinetics study of temsirolimus in patients with refractory and recidivated primary CNS lymphoma: 2009-011277-33. Studiennummer des Sponsors: PZNSL. Charité - University Hospital of Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

88b. Pharmnet.Bund 0. *An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies: 2009-015459-25. Studiennummer des Sponsors: CTKI258A2302. Novartis Pharma Services, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

89b. Pharmnet.Bund 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Trial of intravenous Temsirolimus (CCI-779) at two Dose Levels Compared to Investigator's Choice Therapy in relapsed, Refractory Subjects with Mantle Cell lymphoma (MCL): 2004-001430-16. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-305-WW. Wyeth Research, Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

90b. Pharmnet.Bund 0. *AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENALCELL CANCER: AXIS TRIAL: 2008-001451-21. Studiennummer des Sponsors: A4061032. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 US (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

91b. Pharmnet.Bund 0. *Efficacy, tolerability and safety of Temsirolimus in women with platinum-refractory ovarian carcinoma or advanced endometrial carcinoma: 2011-000299-33. Studiennummer des Sponsors: AGO-GYN8. AGO Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E1.

92b. Pharmnet.Bund 0. *Eine einarmige klinische Prüfung (Phase II) zur Untersuchung eines abgestuften immuntherapeutischen Ansatzes in Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Nierenzellkarzinom: 2016-002307-26. Studiennummer des Sponsors: 0216-ASG. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.*

Ausschlussgrund: E5.

93b. Pharmnet.Bund 0. *Phase 3b, Randomized, Open-Label Study of Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-Alfa as First-Line Treatment in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma: 2007-003793-26. Studiennummer des Sponsors:*

*B1771006(3066K1-3311-WW)*. Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E3.

94b. Pharmnet.Bund 0. *Phase I/II clinical trial with Bendamustine and Temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma that are not eligible for high dose chemotherapy and stem cell transplantation: 2009-014844-13*. Studiennummer des Sponsors: 50-2009. Charité Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

95b. Pharmnet.Bund 0. *Phase I/II study with Temsirolimus versus no add-on in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) receiving first-line Docetaxel chemotherapy CESAR Study in Prostrate Cancer with Temsirolimus added to standard Docetaxel therapy (CEPTAS): 2010-018370-21*. Studiennummer des Sponsors: C-II-007. CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research EWIV (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

96b. Pharmnet.Bund 0. *Prospective randomized phase-II trial with Temsirolimus versus Sunitinib in previously untreated patients with advanced or metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2009-010143-13*. Studiennummer des Sponsors: C-II-006. CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

97b. Pharmnet.Bund 0. *Radiation therapy and concurrent plus adjuvant Temsirolimus (CCI-779) versus chemo-irradiation with Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma without methylation of the MGMT gene promoter - a randomized multicenter, open-label, Phase II study: 2008-003003-31*. Studiennummer des Sponsors: EORTC 26082 - 22081. EORTC Headquarters (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

98b. Pharmnet.Bund 0. *Treatment of MDS patients with single agent temsirolimus - a pilot study: 2009-014768-21*. Studiennummer des Sponsors: TUD-TEMDS1-042. Dresden Technical University (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

99b. Pharmnet.Bund 0. *Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Master Match - N<sup>2</sup>M<sup>2</sup> (NOA-20): 2015-002752-27*. Studiennummer des Sponsors: NCT-2014-0235/N2M2. University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

100b. WHO ICTRP 2012. *A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients: 2007-000062-20*. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-404-WW. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Global Medical Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000062-20-FR>,

abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

101b. WHO ICTRP 2013. *Dyva-AAGG: Dysfonction vasculaire micro et macro vasculaire induite par les traitements anti-angiogéniques : Identification de nouveaux marqueurs pronostics - DYVA-AAGG: 2011-002387-24*. Studiennummer des Sponsors: *CHU-P2011-05*. CHU Angers (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002387-24-FR>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

102b. WHO ICTRP 2015. *A Study Combining Treatment With Temsirolimus and Sunitinib for Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT00417677*. Studiennummer des Sponsors: *3066K1-402*. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00417677>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

103b. WHO ICTRP 2015. *Combination of Temsirolimus and Bevacizumab in Patient With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT00619268*. Studiennummer des Sponsors: *TORAVA ET2007-035*. CENTRE LEON BERARD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00619268>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E2.

104b. WHO ICTRP 2015. *Sunitinib Plus Temsirolimus in Patients With Renal Cell Cancer (RCC): NCT01122615*. Studiennummer des Sponsors: *2009-0037 NCI-2011-02066*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01122615>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

105b. WHO ICTRP 2016. *Etude de phase II randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité de l'association Avastin (bevacizumab) + Torisel (temsirolimus) versus Sutent (sunitinib) versus Avastin+ Roféron(interféron alpha-2a) en première ligne de traitement du cancer du rein métastatique: 2007-003369-42*. Studiennummer des Sponsors: *ET2007-035*. CENTRE LEON BERARD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003369-42-FR>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

106b. WHO ICTRP 2016. *MetAction: Targeted cancer therapy based on genetic changes in the individual patients metastasis: 2013-001363-23*. Studiennummer des Sponsors: *MetAction*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001363-23-NO>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

107b. WHO ICTRP 2017. *Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer: 2014-004830-25*. Studiennummer des Sponsors: *KIT*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004830-25-NO>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 108b. WHO ICTRP 2017. *Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer: NCT02560012*. Studiennummer des Sponsors: HSC-14-0665 GU-14-102. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560012>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 109b. WHO ICTRP 2017. *Prospective randomized phase-II trial with Temsirolimus versus Sunitinib: 2009-010143-13*. Studiennummer des Sponsors: C-II-006. CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010143-13-DE>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 110b. WHO ICTRP 2017. *Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib: NCT00474786*. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-404 B1771003. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474786>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 111b. WHO ICTRP 2018. *A Phase II Study of Sunitinib or Temsirolimus in Patients With Advanced Rare Tumours: NCT01396408*. Studiennummer des Sponsors: I206. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396408>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 112b. WHO ICTRP 2018. *A Randomized Trial Of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy: NCT00474786*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00004149 / 3066K1-404 B1771003. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004149>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 113b. WHO ICTRP 2018. *Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR): NCT03297606*. Studiennummer des Sponsors: PMI. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E1.
- 114b. WHO ICTRP 2018. *Molecular determinants for therapy response on renal cell carcinoma: DRKS00006193*. Studiennummer des Sponsors: S-539/2013. DKFZ Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006193>, abgerufen am: 04.04.2018.  
Ausschlussgrund: E5.
- 115b. WHO ICTRP 2018. *Phase II Study of Alternating Sunitinib and Temsirolimus: NCT01517243*. Studiennummer des Sponsors: D1011. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517243>, abgerufen am:

04.04.2018.

Ausschlussgrund: E5.

- 116b. WHO ICTRP 2018. *Prospective Randomized Phase-II Trial With Temsirolimus Versus Sunitinib in Previously Untreated Patients With Advanced or Metastatic Non-Clear Cell Renal Carcinoma: NCT00979966 / 2009-010143-13*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00004138 C-II-006/2009-010143-13. Central European Society for Anticancer Drug Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004138>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

- 117b. WHO ICTRP 2018. *Registry For Temsirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]: NCT00700258*. Studiennummer des Sponsors: 3066K1-4407 B1771009. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700258>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1, E5.

- 118b. WHO ICTRP 2018. *STAR-TOR- Registry For The Evaluation Of The Safety, Tolerability And Efficacy Of Temsirolimus (Torisel®), Sunitinib (Sutent®), And Axiitnib (Inlyta®) For The Treatment Of Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST): NCT00700258*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00004015 / 3066K1-4407 B1771009. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004015>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1, E5.

- 119b. WHO ICTRP 2018. *TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer: NCT02693535*. Studiennummer des Sponsors: Pro00014171. American Society of Clinical Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535>, abgerufen am: 04.04.2018.

Ausschlussgrund: E1.

#### **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 4-95 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 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CABOSUN

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CABOSUN (NCT01835158) hat den Titel „Randomized Phase-II Study comparing Cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with commercially supplied sunitinib in patients with previously untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma“.</p> <p>Primäres Ziel der Studie war festzustellen, ob Patienten mit unbehandeltem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, welches nicht durch Operation oder Bestrahlung kurabel ist, unter der Behandlung mit Cabozantinib ein verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) haben als Patienten unter der Behandlung mit Sunitinib.</p> <p>Sekundäres Studienziel war die Prüfung ob die objektive Ansprechrate im Prüfarm (Cabozantinib) im Vergleich zum Vergleichsarm (Sunitinib) höher ist. Weitere sekundäre Studienziele waren der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) sowie der Toxizität zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Ein weiteres Studienziel war festzustellen ob Patienten mit Nierenzellkarzinom mit einer hohen Expression des Hepatozyten- Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins (MET), gemessen mittels Immunhistochemie (IHC) im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigen MET-IHC, eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens aufweisen, in beiden Studienarmen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zweiarmige Phase-II-Studie. Die Behandlung wurde fortgeführt bis zu Krankheitsprogression, nicht tolerabler Toxizität oder Zurückziehen der Einverständniserklärung.</p> <p>Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Behandlungsgruppen Cabozantinib und Sunitinib.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt wurden 8 Protokoll-Änderungen vorgenommen (erste Fassung: 08.05.2013)</p> <p>Spezifische Änderung sind durch fette Schrift gekennzeichnet, Löschungen durch durchgestrichene Schrift.</p> <p><u>Update 1: 12.07.2013</u></p> <p>Eine aktualisierte Version des <i>Comprehensive Adverse Events and Potential Risks</i> (CAEPR) für Sunitinib (v2.10, 15.04.2013) ersetzte die vorige Version. Die <i>Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting</i> (SPEER)-Grade wurden aktualisiert und die Risiken des Tumorlysesyndroms und der Osteonekrose des Kiefers wurden als "seltene, aber schwerwiegende" Ereignisse hinzugefügt.</p> <p>Die Vorlage für die Einverständniserklärung wurde aktualisiert.</p> <p><u>Update 2: 19.12.2013</u></p> <p>Abschnitt 3.0 <i>On-study Guidelines</i> wurde wie folgt aktualisiert: Textteil über Kontrazeptiva wurde aktualisiert und erforderte nun, dass alle fortpflanzungsfähigen Patienten sowohl eine Barrieremethode als auch eine zweite Methode zur Verhütung anwenden. Dieses hatte während des gesamten Studienverlaufes als auch für 4 Monate nach letzter erfolgter Studienmedikation zu erfolgen. Der Text zu größeren operativen Eingriffe wurde verdeutlicht: „Patienten sollten während des Studienverlaufes nicht in Erwartung eines größeren operativen Eingriffs stehen (z.B. <b>einschließlich genereller Anästhesie und respiratorischer Assistenz mit Intubation</b>).“</p> <p>CYP3A4 Interaktion wurde verdeutlicht; so sollten Patienten starke Auslöser und <b>starke Hemmer</b> von CP3A4 vermeiden.</p> <p>Abschnitt 4.0 (<i>Eligibility Criteria</i>):</p> <p>In Abschnitt 4.1.1 (<i>Histologic Documentaion</i>) wurde klar gestellt, dass eine histologische Untersuchung metastatischer Absiedlungen nicht nötig war.</p> <p>In Abschnitt 4.2.3 (<i>Prior Treatment: Radiation</i>) (and <i>Eligibility Criteria Summary</i>) wurde die minimale Zeitdauer, innerhalb welcher vorherige Bestrahlung nicht gestattet war, verdeutlicht ("wenigstens" ersetzt durch "innerhalb").</p> <p>In Abschnitt 4.4.4 (<i>Eligibility Criteria</i>) wurde verdeutlicht, dass Patienten, die <b>aus therapeutischen Gründen</b> Warfarin (&gt; 2 mg/Tag) erhielten, nicht für die Studie geeignet waren. Patienten, die Warfarin erhielten, konnten stattdessen, nach Einschätzung des behandelnden Arztes, <del>und bei einer Thromboplastinzeit (TPZ) INR &lt; 1,5</del> auf niedermolekulares Heparin umgestellt werden. Das zweite Aufzählungszeichen dieses Abschnitts wurde aufgrund der Redundanz entfernt.</p> <p>In Abschnitt 4.4.10 (und <i>Eligibility Criteria summary</i>) wurde das <b>Einschlusskriterium</b> folgendermaßen geändert:</p>

		<p>“Keine <b>instabilen</b> kardialen Herzrhythmusstörungen innerhalb von 6 Monaten vor dem Studieneinschluss“.</p> <p>In Abschnitt 6.1.3 (<i>Routine Adverse Event Reporting</i>) wurden „erhöhte Lipase“ und „erhöhte Serum Amylase“ in der Liste der erwartbaren UE durch „Pankreatitis“ ersetzt, da diese Messungen nicht für die Studie benötigt wurden.</p> <p>Abschnitt 7.0 (<i>Required Data</i>), umfasste folgende Verdeutlichungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „<b>± 3 Tage</b>“ wurde zu den Überschriften folgender Spalten zugefügt: „Tag 15 und 29 Zyklus 1 und 2“ und „Tag der Zyklen 2, 3, 4, etc.“</li> <li>• Die „*“ Fußnote wurde verdeutlicht: „Für alle folgenden Klassen, dürfen Labor-Werte innerhalb von 72 h vor <del>dem Behandlungstag</del> <b>Tag 1 (oder 15 oder 29) des Zyklus</b> bezogen werden.“</li> <li>• Es wurde eine Fußnote zur International Normalized Ratio (INR) unter „Tag 1 des Zyklus 2, 3, 4, etc.“ ergänzt: „<b>Für Patienten, die lediglich eine geringe Dosis Warfarin (<math>\leq 2</math> mg/ Tag) an jedem zweiten Zyklus (<math>\pm 3</math> Tage) beginnend ab Zyklus 2 (z.B. Zyklus 2, 4, 6, etc.) erhalten</b>“.</li> <li>• Der Zeitplan für bildgebende Verfahren des Gehirns wurde in einer Fußnote ergänzt: „Jeden <b>zweiten Zyklus (<math>\pm 10</math> Tage)</b> nötig, lediglich, wenn Zeichen oder Symptome auf Metastasenentwicklung hindeuten.“</li> <li>• Der Zeitplan für bildgebende Verfahren der Knochen wurde in einer Fußnote ergänzt: „Bildgebende Verfahren des Knochens (nach Studienbeginn) sind jeden <b>zweiten Zyklus (<math>\pm 10</math> Tage)</b> nötig, lediglich, wenn Hinweise auf Metastasen zu Studienbeginn [...]“</li> </ul> <p>Abschnitt 9.13 (<i>Skin Toxicity</i>) wurde folgendermaßen geändert: „Siehe Abschnitt 12.5 für unterstützende Behandlungsleitlinien, <b>einschließlich lokaler Behandlungen</b>, für das <del>Hand-Fuß-Syndrom</del> <b>Hautreaktionen jeden Grades</b>.“</p> <p>Abschnitt 9.14 (<i>Osteonecrosis of the Jaw</i>) wurde folgendermaßen geändert: „Um das Risiko der Osteonekrose des Kiefers zu minimieren, wird empfohlen, Cabozantinib, soweit möglich, mindestens <del>2 Wochen</del> <b>28 Tage</b> vor Zahnbehandlungen <b>wie Zahnextrahierungen, Implantaten und größeren Kiefer Operationen</b>, zu stoppen. <b>Cabozantinib darf bei Routine-Zahnfüllungen und Reinigungen weiterhin gegeben werden.</b>“</p> <p>Der zweite Satz des Abschnitts 11.2 (Cabozantinib: Verfügbarkeit) wurde geändert: „Die 20 mg Tabletten haben eine runde Form, und die 60 mg Tabletten haben eine ovale Form, <b>und sie sind zu je 30 Tabletten pro Flasche verpackt.</b>“</p> <p>Abschnitt 15.6.2 (<i>Power Justification for MET sub-study</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der fünfte Satz dieses Abschnitts wurde geändert: „Die untenstehende Tabelle stellt die Power für das Testen der Nullhypothese keiner Behandlung per VEGF-Interaktion, <b>unter Annahme einer 2-seitigen Fehlers der 1. Art von 0,05</b>, dar.“</li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Tabelle wurde die Zeile mit <math>\Delta_1</math> 1,05 und <math>\Delta_2</math> 2,0 gelöscht.</li> <li>• Außerdem wurden in der Tabelle, die Abbildungen in der Power-Spalte verbessert.</li> </ul> <p>Außerdem wurde die Vorlage für die Einverständniserklärung aktualisiert.</p> <p><u>Update 3: 13.02.2014</u></p> <p>Abschnitt 16.3: Eine aktualisierte Version des CAEPR für Cabozantinib (v2.1, 16.08.2013) ersetzte die vorige Version. Außerdem wurde die Vorlage für die Einverständniserklärung aktualisiert.</p> <p><u>Update 4: 28.04.2014</u></p> <p>Abschnitt 16.2: Eine aktualisierte Version des CAEPR für Sunitinib (v2.11, 10.01.2014) ersetzte die vorige Version. Die Risiken der Hypoglykämie und des Stevens-Johnson Syndroms wurden als „seltene, aber schwerwiegende“ Ereignisse zugefügt. Außerdem wurde die Vorlage für die Einverständniserklärung aktualisiert.</p> <p><u>Update 5: 01.10.2014</u></p> <p>Innerhalb des Abschnittes 4.0 (<i>Eligibility Criteria</i>) wurden folgenden Anpassungen vorgenommen:</p> <p>Abschnitt 4.1.3 (International mRCC Database Consortium [Heng] Criteria) wurde zur Verdeutlichung in zwei verschiedene Sätze geteilt: „Geeignete Patienten müssen nach den IMDC Kriterien ein intermediäres/ ungünstiges Risikoprofil haben. <b>Patienten müssen also</b> einen oder mehrere der folgenden sechs Faktoren <b>erfüllen.</b>“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im selben Abschnitt wurde der erste Faktor (Zeit zwischen Diagnose und systemischer Behandlung) angepasst, um zu verdeutlichen, dass sich die systematische Behandlung auf den Beginn der Behandlung basierend auf dem Protokoll der Studie A031203 bezog.</li> </ul> <p>Im Abschnitt 4.15 (<i>and Eligibility Criteria summary</i>) wurde der Satz „Kein Tumor, der in Kontakt mit jeglichen größeren Blutgefäßen ist oder diese durchdringt oder umschließt“ verdeutlicht: „Kein Tumor, der die Blutgefäße der Vena cava inferior oder Vena cava superior durchdringt.“</p> <p>Abschnitt 4.4.2 wurde verdeutlicht: „Innerhalb von 28 Tagen vor der Registrierung keine schwere, nicht-heilende Wunde, Geschwür, oder Knochenbruch, <b>welche eine Intervention benötigen.</b>“</p> <p>Im Abschnitt 4.4.16 (<i>and Eligibility Criteria summary</i>) wurde „unbehandelt“ zu „unkompensiert“ geändert. Dieses Kriterium wurde also geändert zu: „Keine <b>unkompensierte</b> Schilddrüsenunterfunktion“. Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion unter Behandlung mussten einen</p>
--	--	---

		<p>Thyreotropin (TSH)-Werte innerhalb normaler Grenzwerte aufweisen.“</p> <p>Abschnitt 4.8 (<i>Required Initial Laboratory Values</i>) wurde geändert, um zu verdeutlichen, dass ein TSH-Wert lediglich für Patienten benötigt wird, die unter Schilddrüsen-Ersatz-Therapie stehen.</p> <p>Abschnitte 5.1 (<i>Registration Procedures</i>) und 5.2 (<i>Patient Registration Requirements</i>) wurden aktualisiert, um Informationen bezüglich neuer National Clinical Trials Network (NCTN)-Verfahren und der Benutzung des Oncology Patient Enrollment Network (OPEN)-Systems für Patientenregistrierung bereitzustellen. Zusätzlich wurde in Abschnitt 5.3 „Registrierung für Begleit-Studien“ zu „Registrierung zu korrelativen und Begleit-Studien“ geändert.</p> <p>In Abschnitt 6.2.2 (<i>Submission of paraffin blocks of archived renal tumors</i>) wurde durch zusätzlichen Text verdeutlicht, dass die korrespondierenden anonymisierten Pathologie-Berichte des Gewebes, das mit den Initialen des Patienten und der Studien-ID beschriftet war, mit den Proben mitgeschickt werden sollten. Proben sollten innerhalb von 60 Tagen nach Studieneinschluss eingereicht werden.</p> <p>In Abschnitt 7.0 (<i>Required Data</i>) wurden im Abschnitt zu „Pre-Study Testing Intervals“ die folgenden Tests zum Abschnitt „Zu vervollständigen innerhalb von 16 Tagen vor Studieneinschluss“ zugefügt: Puls, Blutdruck, Gewicht, und Performance Status.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich wurde im gleichen Abschnitt „Echokardiogramm“ (EKG) zu den Untersuchungen hinzugefügt, deren Erhebung innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss stattgefunden haben sollte.</li> <li>• Außerdem wurde im Abschnitt „Zu vervollständigen, innerhalb von 42 Tage vor Studieneinschluss“ der Text „Jegliche Baseline-Untersuchung, die für das Screening genutzt wurde“ ersetzt durch „Echokardiogramm oder Multi-Gated Acquisition“.</li> <li>• Außerdem wurde die Tabelle der Erhebungen aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass TSH-Messungen nur für Patienten unter Schilddrüsen-Ersatz-Therapie nötig waren.</li> <li>• Tabelle der Erhebungen wurde aktualisiert, da EKG an Tag 1 des Zyklus 1 nicht länger nötig war.</li> <li>• Die Fußnote wurde folgendermaßen geändert: „Labor-Werte vor der Registrierung können für Tests des Tag 1 des Zyklus 1 genutzt werden, falls sie innerhalb von 16 Tagen vor Tag 1 des Zyklus 1 erhoben wurden. Für alle darauffolgenden Zyklen, können Labor-Werte <b>und EKGs</b> innerhalb von 72 h vor Tag 1 (oder 15 oder 29) des Zyklus erhoben werden.“</li> <li>• Fußnote A (Echokardiogramm oder Multi-Gate Acquisition) wurde verdeutlicht: Alle 4 Zyklen (<math>\pm 3</math> Tage), <b>beginnend ab Zyklus 1 (z.B. Zyklus 1, 5, 9, etc).</b>“</li> <li>• Eine Fußnote (radiologic Collection Assessment for Preservation [CAP]-Bewertungen) wurde verdeutlicht:</li> </ul>
--	--	--

		<p>„Jeden zweiten Zyklus, während der Patient unter Behandlung nach Protokoll ist (<math>\pm</math> 10 Tage), <b>beginnend ab Zyklus 1 (z.B. 1, 3, 5, etc.)</b>.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Fußnote (Bildgebung des Gehirns) wurde verdeutlicht: „Alle 2 Zyklen nötig, <b>beginnend ab Zyklus 1 (z.B. 1, 3, 5, etc.)</b>, (<math>\pm</math> 10 Tage), lediglich falls Zeichen oder Symptome auf Metastasenentwicklung hindeuten.“</li> <li>• Eine Fußnote (Knochenscans) wurde verdeutlicht: „Bildgebung der Knochen (nach Baseline) ist alle 2 Zyklen nötig (<math>\pm</math> 10 Tage), beginnend ab Zyklus 3 (<b>z.B.: Zyklus 3, 5, 7, etc.</b>), lediglich falls indikativ für Metastasen zu Baseline oder falls Zeichen oder Symptome auf Metastasenentwicklung hindeuten.“</li> </ul> <p>Im letzten Satz des Abschnitt 8.0 (<i>Treatment Plan</i>) wurde die Referenz zur CTSU-Website (als zusätzliche Quelle für Studiendokumente) entfernt. Der gelöschte Satz lautete: „Eine Geldbeutel-große Karte, die Informationen für Patienten bezüglich potentieller Medikamenteninteraktion enthielt, wurde auf der Studien-spezifischen Seite der Alliance Website zugänglich gemacht.“</p> <p>Abschnitt 9.0 (<i>Dose Modifications and Management of Toxicity</i>): Im zweiten Aufzählungszeichen unter der Abschnitts-Überschrift, wurde der folgende Satz am Ende zur Verdeutlichung zugefügt: „Jegliche verpassten oder enthaltenen Gaben der Behandlungen sollten als übersprungen gewertet werden, und der Bewertungszeitplan des Protokolls weiter eingehalten werden.“</p> <p>Abschnitt 9.15 (<i>Other Non-Hematologic Grade 3/4 Toxicity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Im ersten Satz des ersten Paragraphen dieses Abschnittes wurde der eingeschobene Teil aktualisiert, um Ereignisse näher zu bestimmen, die nicht einer Dosisanpassung ausgesetzt waren „(ausschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, <b>welche nicht durch AntiBreach- oder Durchfallmittel optimal behandelt wurden</b>)“</li> <li>– Der zweite Paragraph wurde verdeutlicht: „Für <b>Teilnehmer des Dosierungslevels 2, die wiederkehrende nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 erlebten</b>: Die Gabe von Cabozantinib oder Sunitinib ist abzubrechen.“</li> </ul> <p>Abschnitt 16.1 (<i>Alliance A031203 Reporting Requirements</i>): Bezüglich Schwangerschaften und vermuteter Schwangerschaften, wurde der folgende Text geändert: „Alle Schwangerschaften und vermuteten Schwangerschaften weiblicher Patientinnen <del>oder der Partnerin eines männlichen Patienten</del> während der Therapie oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung im Rahmen von A031203 müssen via des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)-Adverse Event Reporting Systems (AERS) gemeldet werden.“</p> <p>Außerdem wurde die Vorlage für die Einverständniserklärung aktualisiert.</p>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Update 6: 07.03.2016</u></p> <p>Abschnitt 16.2: Eine aktualisierte Version des CAEPR für Sunitinib (v2.12, 14.01.2016) ersetzte die vorige Version. Die Risiken von gastroösophagealem Reflux wurden als „weniger wahrscheinliche“ Ereignisse ergänzt. Zusätzlich wurden die Risiken für Kardiomyopathie, Herzversagen, Schilddrüsenüberfunktion, nekrotisierende Fasciitis, Rhabdomyolyse, Herzinfarkt, Hirninfarkt, nephrotisches Syndrom, Pyoderma gangrenosum, toxische epidermale Nekrolyse, transitorische ischämische Attacke, und Wund-Komplikationen ergänzt als „seltene, aber schwerwiegende“ Ereignisse. Hämorrhoiden wurden der Kategorie „Berichtet, aber mit ungenügender Evidenz für Zuordnung“ zugeordnet. Die Häufigkeit von Ereignissen, die entsprechend der vorigen Version des CAEPR identifiziert worden war, wurde ebenfalls aktualisiert. Außerdem wurden in diesem Abschnitt akutes Koronarsyndrom, erhöhtes kardiales Troponin I, Gesichts-Ödem, gastrointestinale Fistel, und zerebrovaskuläre Ischämie gelöscht.</p> <p>Außerdem wurde die Vorlage für die Einverständniserklärung aktualisiert.</p> <p><u>Update 7: 15.06.2016</u></p> <p>Abschnitt 16.3: Eine aktualisierte Version des CAEPR für Cabozantinib (v2.2, 18.12.2015) ersetzte die vorige Version. Der weitere Patienteneinschluss wurde für die Studie beendet, da die Anzahl an geplanten Patienten eingeschlossen war.</p> <p>Außerdem wurde die Vorlage für die Einverständniserklärung aktualisiert: Die Liste der Nebenwirkungen wurde durch die Liste des National Cancer Institute (NCI)-Risikoprofils für Cabozantinib ersetzt.</p> <p><u>Update 8: 21.10.2016</u></p> <p>Lediglich das letzte Update 8 am 21.10.2016 stellte einen relevanten Einfluss auf die Datenerhebung und -analyse dar. Im Rahmen des Updates wurden die retrospektive Datenerhebung und der retrospektive Datentransfer von radiographischen Bildern eingeführt, um eine unabhängige Analyse des PFS und der ORR durch ein Independent Radiology Committee (IRC) zu ermöglichen. Die Studienzentren waren angehalten, alle radiographischen Bilder (Computertomographie (CT); Positronen-Emissionstomographie-CT, Magnetresonanztomographie (MRI), Röntgenaufnahmen der Brust und Technetium-Knochen-Scans) an einen externen Anbieter (MedQIA) zu übersenden, um die radiographischen Endpunkt-Ergebnisse zu bestätigen. Die Übertragung fand via Internet-Upload oder digitale Medien (CD oder DVD) statt. In den Bildern mussten die Patientendaten anonymisiert werden.</p> <p>Die Vorlage für die Einverständniserklärung wurde neu ausgestellt, jedoch wurden keine Änderungen am Inhalt vorgenommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nierenzellkarzinom mit jeglicher Komponente einer klarzelligen Histologie. Histologische Dokumentation einer Metastasierung ist nicht notwendig.</li> <li>2. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom, welches nicht durch Operation oder Bestrahlung kurabel ist (äquivalent zu Stadium IV nach der Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]).</li> <li>3. Intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil nach International mRCC Database Consortium (IMDC) Kriterien (mindestens eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Zeitraum zwischen Diagnose des Nierenzellkarzinoms und Beginn der Systemtherapie (<math>\leq 12</math> Monate).</li> <li>b) Hämoglobin niedriger als Normwert (<math>&lt; 13</math> g/dl für Männer und <math>&lt; 11,5</math> g/dl für Frauen).</li> <li>c) Korrigiertes Serumkalzium höher als der Normwert.</li> <li>d) Karnofsky Performance Status <math>&lt; 80</math> %.</li> <li>e) Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert.</li> <li>f) Blutplättchen-Anzahl höher als Normwert.</li> </ol> </li> <li>4. Keine radiographische Evidenz für kavitierte pulmonale Läsion(en).</li> <li>5. Tumor dringt nicht in Blutgefäße der Vena cava inferior und Vena cava superior ein.</li> <li>6. Keine Evidenz für Tumor, der in Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Dünndarm und Dickdarm, Rektum oder Anus) eindringt oder für endotrachealen oder endobronchialen Tumor, innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss.</li> <li>7. Keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms (supportive Therapien wie Bisphosphonate [Zoledronsäure] oder Denosumab erlaubt)</li> <li>8. Patienten dürfen innerhalb von 6 Wochen vor Studieneinschluss keine größere operative Behandlung gehabt oder signifikante traumatische Verletzungen erlitten haben. Von jeglichen Behandlungen dieser Art müssen sie sich vollständig erholt haben. Patienten mit einer Nephrektomie dürfen 4 Wochen nach der Behandlung in die Studie eingeschlossen werden, vorausgesetzt es ergaben sich keine Wundheilungskomplikationen. Die folgenden Behandlungen werden nicht als größere Eingriffe gewertet: Thorakozentese, Parazentese, Portplatzierung, Laparoskopie, Thorakoskopie, Bronchoskopie, endoskopischer Ultraschall, Mediastinoskopie, Hautbiopsie,</li> </ol>

		<p>Inzisionsbiopsie, bildgebende Biopsie für diagnostische Zwecke, und Routine-Zahnbehandlungen.</p> <p>9. Bestrahlung</p> <p>a) des Gehirns, Brustkorbes, Abdomens, oder Beckens muss mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss abgeschlossen sein.</p> <p>b) des Knochens muss mindestens 14 Tage vor Studieneinschluss abgeschlossen sein.</p> <p>c) an jeder anderen Stelle muss mindestens 28 Tage vor Studieneinschluss abgeschlossen sein. In allen Fällen muss eine vollständige Erholung stattgefunden haben und es dürfen keine andauernden Komplikationen aufgrund der vorherigen Bestrahlung vorhanden sein.</p> <p>10. Es darf keine chronischen Begleit-Behandlung mit starken Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A, Polypeptid 4 (CYP3A4)-Auslösern oder -Hemmern durchgeführt werden; Patienten dürfen keinen starken CYP3A4-Auslöser innerhalb von 12 Tagen vor Studieneinschluss und keinen starken CYP3A4-Hemmer innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss eingenommen haben.</p> <p>11. Patienten müssen eine messbare Krankheit nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien aufweisen; dies umfasst Läsionen, die in mindestens einer Dimension (längster erfassbarer Durchmesser) als <math>\geq 2</math> cm mit konventionellen Verfahren oder <math>\geq 1</math> cm mit Spiral-CT-Scan akkurat gemessen werden können.</p> <p>12. Keine aktiven Gehirn-Metastasen; Patienten mit behandelten, stabilen Gehirn-Metastasen (genauere Definition siehe Protokoll, Appendix 16.1.1.1, Sektion 4.4.1), die seit mindestens drei Monaten vorhanden sind, sind für die Studienteilnahme geeignet. Es wird eine Bildgebung des Gehirns (MRT/CT) benötigt.</p> <p>13. Keine schwerwiegende Verletzung, kein schwerwiegendes Geschwür und kein schwerwiegender Knochenbruch, der innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss (Randomisierung) eine Intervention erforderlich machte.</p> <p>14. Kein arterielles thrombotisches Ereignis innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss, einschließlich transientser ischämischer Attacke, zerebrovaskulärer Vorfall, peripherer arterieller Thrombus, instabile Angina pectoris oder Angina pectoris, die innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss eine chirurgische oder medizinische Intervention erforderlich machte, oder Myokardinfarkt. Patienten mit klinisch signifikanter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (z.B. Claudication bei weniger als einem Block), signifikanter vaskulärer Krankheit (z.B. Aortenaneurysma, Vorgeschichte aortaler Dissektion), oder Patienten mit jedem anderen arteriellen thrombotischen Ereignis sind nicht zur Studienteilnahme berechtigt.</p>
--	--	---

		<p>15. Kein Auftreten einer Lungenembolie oder einer unbehandelten tiefen Venen-Thrombose (TVT) innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss.</p> <p>a) Patienten mit kürzlicher tiefer Beinvenenthrombose, die mittels einer therapeutischen Anti-Koagulation mit niedermolekularem Heparin für mindestens 6 Wochen behandelt werden, sind für die Studienteilnahme geeignet.</p> <p>b) Patienten, die zur Behandlung aus therapeutischen Gründen Warfarin (<math>&gt; 2</math> mg/Tag) erhalten, sind nicht geeignet.</p> <p>16. Unkontrollierter Bluthochdruck (definiert als Blutdruck <math>\geq 150</math> mmHg systolisch und/oder <math>\geq 90</math> mmHg diastolisch), oder jegliche Vorgeschichte einer hypertensiven Krise oder hypertensiven Enzephalopathie.</p> <p>17. Kein kongestives Herzversagen, das als Klasse <math>\geq 2</math> nach den Kriterien der New York Heart Association eingeordnet werden kann.</p> <p>18. Auswurfraction von <math>&gt; 50</math> % bestimmt durch Echokardiogramm oder Multi-Gated Acquisition Scan.</p> <p>19. Kein korrigiertes QT-Intervall von <math>&gt; 500</math> s, das durch die Fridericia Formel (QTcF) berechnet wurde, innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss (Randomisierung)</p> <p>a) Anmerkung: falls anfängliches QTcF <math>&gt; 500</math> ms ist, werden zwei zusätzliche Echokardiogramme, die mindestens 3 Minuten voneinander getrennt waren, durchgeführt. Falls das Mittel dieser drei konsekutiven Ergebnisse des QTcF <math>\leq 500</math> ms ist, galt der Patient als für die Studienteilnahme geeignet.</p> <p>20. Keine Vorgeschichte mit kongenitalem QT-Syndrom.</p> <p>21. Keine instabilen Herzrhythmus-Störungen innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss.</p> <p>22. Keine Evidenz für Folgendes:</p> <p>a) Klinisch signifikante Blutung im Gastrointestinaltrakt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss; oder</p> <p>b) Bluthusten <math>&gt; 0,5</math> Teelöffel (2,5 ml) rotes Blut innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss</p> <p>c) Jegliches andere Abweichen, das hinweisend auf Lungenblutung ist, innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss.</p> <p>23. Keine Vorgeschichte mit abdominalen Fisteln, gastrointestinalen Perforationen, intraabdominale Abszesse, Darmverschlüssen oder Magenausgangsstenosen im Zeitraum innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss. Die komplette Abheilung des intraabdominalen Abszesses muss vor Randomisierung bestätigt werden.</p> <p>Keine perkutane, endoskopische Gastrostomie mit Schlauch-Platzierung innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss.</p>
--	--	---

		<p>24. Keine Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss.</p> <p>25. Keine inflammatorische Darmerkrankungen (einschließlich eiternder Kolitis und Morbus Crohn), Divertikulitis, Cholezystitis, symptomatische Cholangitis oder Appendizitis innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss.</p> <p>26. Kein Malabsorptions-Syndrom innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss.</p> <p>27. Keine unkompenzierte Schilddrüsen-Unterfunktion. Bei Patienten mit Schilddrüsen-Unterfunktion unter Behandlung ist ein TSH-Wert innerhalb normaler Grenzwerte erforderlich.</p> <p>28. Keine radiologische oder klinische Evidenz von Pankreatitis.</p> <p>29. Keine Organtransplantation.</p> <p>30. Keine aktive Infektion, die innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss eine systemische Therapie benötigt.</p> <p>31. Patienten, die schwanger sind oder stillen, sind nicht für die Studien-Teilnahme geeignet.</p> <p>32. Gebärfähige Frauen (definiert im Studien-Protokoll, Appendix 16.1.1.1, Sektion 4.5) müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 16 Tagen vor Studieneinschluss (Randomisierung) aufweisen.</p> <p>33. Patienten müssen <math>\geq 18</math> Jahre alt sein.</p> <p>34. Patienten müssen einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0–2 haben.</p> <p>35. Gewebeprobe muss zur Abgabe bereitstehen, auch wenn es den Patienten freisteht zu entscheiden, ob sie an der zugehörigen Sub-Studie teilnehmen wollen.</p> <p>36. Patienten müssen zu Beginn folgende Labor-Werte aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Absolute Neutrophilen-Zahl <math>\geq 1.500/\mu\text{l}</math></li> <li>b) Blutplättchen-Anzahl <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></li> <li>c) Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl (Patienten dürfen innerhalb von 7 Tagen vor Screening-Untersuchungen keine Transfusion erhalten haben)</li> <li>d) Gesamtbilirubin-Gesamtwert <math>\leq 1,5</math>-faches des oberen Normwertes</li> <li>e) Aspartat-Transaminase/Alanin Transaminase (AST/ALT) <math>\leq 2,5</math>-faches des oberen Normwertes</li> <li>f) Albumin <math>\geq 2,8</math> g/dl</li> <li>g) Serum-Kreatinin <math>\leq 1,5</math>-fachen des unteren Normwertes oder berechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> ml/min</li> <li>h) Urin-Protein zu Kreatinin Ratio (UPKR) <math>&lt; 1,0</math> (falls UPKR <math>\geq 1</math>, dann muss eine Auswertung der 24-h Urin-Proteins erfolgen. Geeignete Patienten müssen einen 24-h Urin-Protein-Wert von <math>&lt; 1</math> g aufweisen.).</li> <li>i) Gesamt-Serumkalzium <math>&lt; 12</math> mg/dl.</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>j) International normalized ratio (INR) <math>\leq</math> 1,2-faches des unteren Normwertes (Patienten, die Anti-Koagulations-Therapie erhalten, sind für die Studie geeignet, falls ihr INR stabil ist und sich innerhalb der empfohlenen Grenzwerte bewegte)</p> <p>k) TSH befindet sich innerhalb der normalen Grenzwerte (dies ist nur bei Patienten mit einer Thyroid-Supplementierung nötig).</p> <p>Folgende Krankheits-Beschwerden sind zwar keine formellen Ausschlusskriterien, können das Risiko teilnehmender Patienten jedoch schwerwiegend erhöhen:</p> <p>37. Psychiatrische Krankheiten, die den Patienten davon abhalten, eine Einverständniserklärung abzugeben.</p> <p>38. Medizinische Beschwerden wie unkontrollierte Infektionen (einschließlich humanes Immundefizienz-Virus [HIV], unkontrollierter Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes das Studienprotokoll unverhältnismäßig gefährlich für den Patienten machen würden. (Zum Beispiel konnte ein HIV-positiver Patient mit CD4 Zahl <math>\geq</math> einheitlicher unterer Grenzwert und der keine verbotene CYP-interaktive Medikation einnahm, als für die Studie geeignet eingeschätzt werden)).</p> <p>39. Patienten mit „derzeitig aktiver“ zweiter maligner Erkrankung, bei der es sich nicht um weißen Hautkrebs handelt. Die Einstufung als derzeitig aktive zweite maligne Erkrankung erfolgt nicht, wenn die entsprechende Therapie abgeschlossen ist und seit mindestens 3 Jahren Beschwerdefreiheit besteht.</p> <p>40. Sexuell aktive Patienten (Männer und Frauen) müssen zustimmen, während der Studie und bis vier Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation medizinisch akzeptierte Barrieremethoden zur Verhütung (z. B. Kondom für Männer, Kondom für Frauen) zu verwenden, auch wenn gleichzeitig orale Kontrazeptiva eingenommen werden. Alle fortpflanzungsfähigen Patienten mussten zustimmen sowohl eine Barrieremethode als auch eine zweite Verhütungsmethode während der Studie und bis vier Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation zu verwenden.</p> <p>41. Patienten, bei denen während des Studienverlaufs ein größerer operativer Eingriff bevorstand (z.B. einschließlich generellen Anästhesie und respiratorischer Assistenz durch Intubation).</p> <p>42. Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ist multizentrisch und wurde von der Alliance for Clinical Trials in Oncology an 77 Studienstandorten in den USA durchgeführt. Die Studie wurde vom National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP, Bethesda, MD) gesponsert. Radiographische Bilder wurden retrospektiv und verblindet von einem IRC (MedQIA, Los Angeles, CA) bewertet.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Parallel-armige Studie mit folgenden Interventionen: 1. Cabozantinib-Arm a) Behandlung: 60 mg, perorale Verabreichung, einmal täglich. b) Tabletten: 20 mg oder 60 mg 2. Sunitinib-Arm a) Behandlung: 50 mg, perorale Verabreichung, einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause. b) Kapseln: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg
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	<u>Wirksamkeit</u> Primärer Endpunkt 1. Progressionsfreies Überleben (PFS): Dauer definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach RECIST Kriterien oder Tod. Definition der Zensurregeln nach FDA-empfohlenen Regeln und Alliance Regeln: FDA-Regeln: a) Nur adäquate Tumorbewertungen mit einem besten Gesamtansprechen aus komplettem Ansprechen (CR), Teilansprechen (PR), stabiler Krankheit (SD) oder progressiver Krankheit (PD) wurden in der Festlegung der Progression/ den Zensur-Daten berücksichtigt. b) Teilnehmer, die nach der Randomisierung und vor dem Progress eine nicht Protokoll-konforme systemische gegen den Tumor gerichtete Therapie erhielten, wurden am Tag der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert oder vor dem Datum des Behandlungsbeginns mit der nicht Protokoll-konformen Therapie. c) Patienten ohne Progression, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht zensiert worden waren, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung rechts zensiert d) 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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verfügbar war, wurde dies als hinreichender Nachweis dafür erachtet, dass kein Progress erfolgt war, und die fehlenden Tumorbewertungen wurden vernachlässigt.</p> <p>Alliance Regeln:</p> <p>Teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis erlebt hatten, wurden zum Datum ihrer letzten Tumorbewertung zensiert; Teilnehmer ohne Tumorbewertung nach Baseline wurden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Es fand keine Zensur für Teilnehmer statt, die eine nicht Protokoll-konforme, gegen den Krebs gerichtete Therapie erhielten, oder für fehlende oder ungenügende Tumorbewertungen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtüberleben (Overall survival, OS): Dauer zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache: finaler Datenschnitt zum 13. Januar 2017, Status wurde zu allen Besuchsterminen erhoben.</li> <li>2. Gesamtansprechrates: Anteil an Teilnehmern mit bestem Gesamtansprechen aus komplettem Ansprechen (CR), Teilansprechen (PR), stabiler Krankheit (SD) oder progressiver Krankheit (PD), bewertet nach RECIST-Kriterien: Datenschnitt zum 15. September 2016</li> </ol> <p>Zur Bewertung des Tumors nach RECIST-Kriterien wurden radiographische Bilder aufgenommen. CT der Brust und CT/MRI des Abdomens/Beckens, sowie CT/MRI des Gehirns wurden zum Zeitpunkt des Screenings und alle 12 Wochen (<math>\pm 10</math> Tage) nach Randomisierung während des Behandlungszeitraumes durchgeführt. Ein CT/MRI des Gehirns wurde nach Baseline nur nochmalig durchgeführt, falls es bei Baseline indikativ für Metastasen oder Metastasenentwicklung war. Ein Knochenscan wurde zu Baseline durchgeführt und falls dieses indikativ für Metastasen oder Metastasenentwicklung war alle 12 Wochen (<math>\pm 10</math> Tage, Tag 1 des dritten Zyklus und jedes zweiten darauffolgenden Zyklus) während des Behandlungszeitraumes.</p> <p>Des Weiteren wurde die Tumorbewertung nach RECIST Kriterien zusätzlich zum Prüfarzt retrospektiv und verblindet von einem IRC durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Sicherheitserhebungen umfassten unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Todesfälle, Standard-Labortests (Hämatologie, Serum-Chemie und Urinanalyse), körperliche Untersuchungen (einschließlich Messungen von Vitalzeichen), Echokardiogramm/Multi-Gated Acquisition und Elektrokardiogramm. Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden an festgesetzten Terminen (Tag der ersten Dosis, Tag 15 und Tag 29 der Zyklen 1 und 2 und Tag 1 jedes weiteren Zyklus) während der Studie erhoben. Eine Sicherheits-Nachverfolgungs-Visite wurde nach Beendigung der Studienmedikations-Gabe durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde berechnet, um eine Ereignis-gesteuerte Analyse des PFS mit einer Power von 85 % zu ermöglichen; die Nullhypothese gab an, dass PFS sich zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschied vs. die alternative Hypothese, dass die wahre Hazard Ratio (HR) [ $\lambda$ Cabozantinib/ $\lambda$ Sunitinib] bei 0,67 lag [unter der Annahme, dass die mediane PFS-Dauer für Sunitinib bei 8 Monaten liegt vs. 12 Monate für Cabozantinib], mit einer einseitigen Rate für den Fehler 1. Art von 0,12; bei einer Zuwachsrate von 5,8 Patienten/ Monat über eine Studienaufnahmedauer von 24 Monaten und einer Nachverfolgung von 20 Monaten nach Beendigung der Randomisierung, folgte das PFS einer exponentiellen Verteilung; bei einer Untauglichkeitsrate von 7 % wurden also 123 Progressions-Ereignisse benötigt und die Gesamtanzahl an Studienteilnehmern war $n = 150$ .
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwecklosigkeits-Entscheidungs-Regel wurde bei Erreichen von 50 % der Gesamt-Ereignisse angewandt, was etwa 22 Monate nach Studienbeginn erfolgen sollte. Der z-Grenzwert für die Beendigung wegen Zwecklosigkeit gemäß der Alternativhypothese bei einer einseitigen Rate des Fehlers 1. Art von 0,10 war 0,31. Bei Überschreitung des Grenzwertes sollte der weitere Einschluss in die Studie unterbunden werden, die Studie selbst jedoch weiterlaufen bis die Zwecklosigkeits-Regel evaluiert war. Falls die wahre HR = 1,0 war, lag die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese zu verfehlen bei 0,62. Falls die wahre HR = 0,67 war, lag die Wahrscheinlichkeit die Studie früh zu beenden, um die Nullhypothese abzulehnen, bei 0,10.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mithilfe des web-basierten OPEN-Registrierungssystems und einem interaktives Sprach-/Web-basierten Dialogsystem vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie wurden Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Knochenmetastasen bei Studieneinschluss ja/ nein</li> <li>2. Risikoprofil entsprechend der International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database-Kriterien: intermediär/ ungünstig</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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	Es handelt sich um eine offene, randomisierte Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels des web-basierten Registrierungssystem OPEN und einem interaktiven Sprach-/Web-basierten Dialogsystem.
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?	Die Aufnahme in das Registrierungssystem OPEN wurde von den Angestellten des jeweiligen Studienzentrums durchgeführt. Das System gab je Patient automatisch eine Bestätigung der Studienregistrierung und Behandlungsinformationen aus.
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) Probanden / Patienten waren nicht verblindet. b) Personen, die Intervention/ Behandlung durchführten waren nicht verblindet. c) Investigator, der die Tumoren nach RECIST-Kriterien beurteilte war nicht verblindet. Das IRC, das Tumoren retrospektiv nach RECIST-Kriterien beurteilte, war bezüglich der Behandlungszuteilung und klinischen Daten verblindet.  Exelixis hatte keinen Zugang zu Studiendaten vor Beendigung der ersten Analysen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Wirksamkeit</u> Der primäre Endpunkt PFS wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank Statistik berechnet, um die beiden Behandlungsarme zu vergleichen. Die Stratifizierungsfaktoren waren IMDC Kriterien (intermediär/ ungünstig) und Knochenmetastasen (ja/ nein). Zur Schätzung des medianen PFS (und zugehöriges 95 %-iges Konfidenzintervall [95%-KI]) wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet. Die stratifizierten und unstratifizierten HRs (und zugehörige 95%-KIs) wurden mittels eines Cox-Regressions-Modells geschätzt.  Für die Analysen des OS wurden dieselben Methoden wie für den PFS angewendet.  Die Gesamtansprechrate wurde bezüglich der zwei Behandlungsarme mittels des exakten Fisher-Tests anhand zweiseitiger p-Werte verglichen. Zusätzlich wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Test durchgeführt, um für die Stratifikations-Faktoren zu korrigieren.  Die Dauer des Ansprechens (Zeit zwischen erster Dokumentation eines Teilansprechens (PR)/ kompletten Ansprechens (CR), das $\geq 28$ Tage später bestätigt wurde, bis zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dokumentierten radiographischen Progression nach RECIST) wurde nach denselben Methoden wie PFS analysiert.</p> <p>Alle dargestellten p-Werte waren zweiseitig.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Häufigkeit und Anteil an Teilnehmern mit unerwünschten Ereignissen (UE) wurden je Behandlungsarm für jegliche UE, für zugeordnete UE, für UE der Grade 3–5 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und schwerwiegende UE (ausschließlich Ereignisse des Grades 1 oder Grades 2, die nicht in einer Hospitalisierung resultierten) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt. Innerhalb jedes Levels wurde ein Teilnehmer nur einmal gewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine Anpassungen für Multiplizität des Testens vorgenommen.</p> <p>Exploratorische Analysen wurden auf Basis der durch Investigatoren bewerteten PFS Gesamtansprechrate und Gesamtüberleben, anhand folgender Charakteristiken durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter: &lt; 65 Jahre; ≥ 65 Jahre</li> <li>2. Geschlecht: weiblich; männlich</li> <li>3. Ethnie: Weiß; Andere</li> <li>4. ECOG Performance Status: 0; 1; 2</li> <li>5. Knochenmetastasen zu Baseline: Ja; nein</li> <li>6. IMDC Risiko-Kategorien: Intermediär; ungünstig</li> <li>7. MET Status gemessen mittels IHC (Daten wurden als Teil einer optionalen Begleitstudie erhoben): Positiv; negativ; fehlend</li> </ol>
<b>Resultate</b>		
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	<p>Das Flow-Chart findet sich in Abbildung 24.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Cabozantinib: n = 79, Sunitinib: n = 78</li> <li>b) Cabozantinib: n = 78, Sunitinib: n = 72</li> <li>c) Cabozantinib: n = 79, Sunitinib: n = 78</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bis zum finalen Datenschnitt des primären Endpunktes (15. September 2016) beendeten n = 69 Patienten aus dem Cabozantinib-Arm und n = 76 Patienten aus dem Sunitinib-Arm die Studie nach der Randomisierung. Die Hautgründe waren stabile Krankheit während Behandlung, unerwünschte Ereignisse, alternative Therapie, andere erschwerende Krankheiten, Tod während Studie, Rücknahme der Einwilligung während der Behandlung oder vor der Behandlung (vgl. Flow-Chart in Abbildung 24). Kein Patient war Lost-to-Follow-up.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme von Patienten: 15.07.2013–15. September 2016 (Erreichen der geplanten Progressions-Ereignisse unter FDA-empfohlenen Zensur-regeln)  Nachbeobachtung (noch laufend): Nach Beendigung der Behandlung: Nachbeobachtung hinsichtlich radiologisch erhobener Endpunkte (alle 12 Wochen bis Krankheitsprogression oder 5 Jahre nach Randomisierung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) und hinsichtlich Sicherheit (30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) statt. Nach Progression: Nachbeobachtung hinsichtlich Überleben bzw. Folge-Krebserkrankung (alle 6 Monate, bis 5 Jahre nach Randomisierung)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Nachbeobachtungsphase der Studie läuft derzeit wie geplant.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

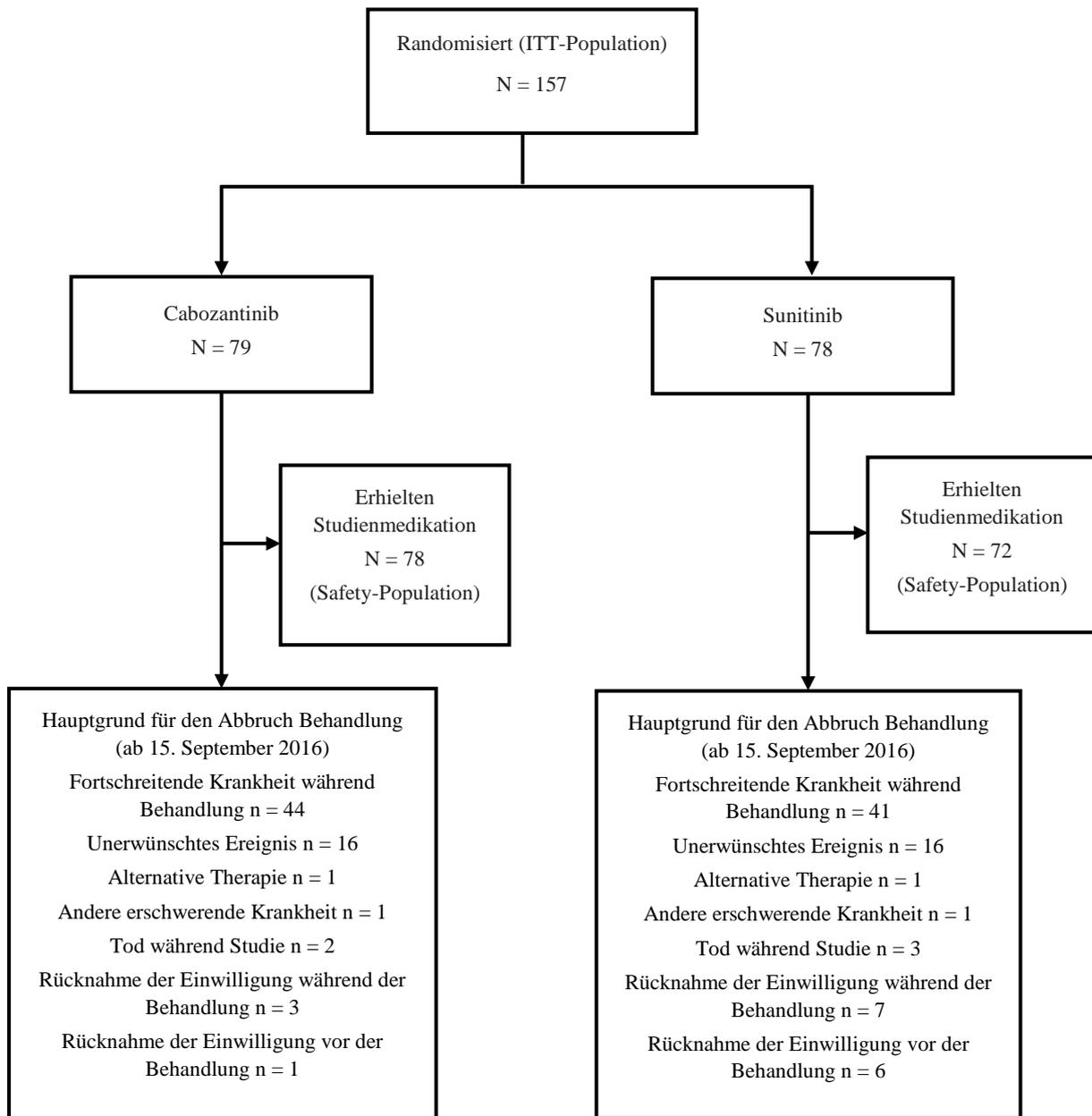


Abbildung 24: Patientenfluss der Studie A031203 (CABOSUN)

**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 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CABOSUN

Studie: A031203 (CABOSUN)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (CSR) der Studie A031203 (CABOSUN) (Exelixis Inc., 2017)	CSR

**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:

Die Studie A031203 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene 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:

---

Die Studie A031203 ist eine offene Studie. Patienten wurden bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet, um bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können. (CSR)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie A031203 ist eine offene Studie. Behandelnde Personen wurden bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet, um bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können. (CSR)

---

**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:

---

Das Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–5 als hoch eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie A031203 ist eine offene Studie. Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier dennoch nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. (CSR)

---

#### 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:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie A031203 ist eine offene Studie. Die initialen Endpunkterheber der Alliance waren nicht verblindet. Es wurde jedoch retrospektiv eine verblindete Bewertung dieses Endpunktes durch das IRC durchgeführt. (CSR)

---

**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:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtansprechrates****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie A031203 ist eine offene Studie. Die initialen Endpunkterheber der Alliance waren nicht verblindet. Es wurde jedoch retrospektiv eine verblindete Bewertung dieses Endpunktes durch das IRC durchgeführt. (CSR)

---

**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:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

---

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

---

Die Studie A031203 ist eine offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Safety-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. (CSR)

---

**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:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential 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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

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

**Anhang 4-G: Darstellung der UE differenziert nach SOC und PT je CTCAE-Grad**

Tabelle 4-97: Darstellung der UE differenziert nach SOC und PT je CTCAE-Grad zum Datenschnitt der Follow-Up-Analyse zum 01. Juli 2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population										
<b>Blood And Lymphatic System Disorders</b>										
<b>Total</b>	29 (37,2)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	33 (45,8)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>Anaemia</b>	29 (37,2)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	33 (45,8)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>Thrombotic thrombocytopenic purpura</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Cardiac Disorders</b>										
<b>Total</b>	4 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	5 (6,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Atrial fibrillation</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Atrial flutter</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Cardiac failure</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Palpitations</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Sinus bradycardia</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Sinus tachycardia</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Ear And Labyrinth Disorders</b>										
<b>Total</b>	3 (3,8)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Ear pain</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Hearing impaired</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Tinnitus</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Endocrine Disorders</b>										
<b>Total</b>	21 (26,9)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	7 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Endocrine disorder</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Hyperthyroidism</b>	4 (5,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Hypothyroidism</b>	18 (23,1)	-	-	-	-	4 (5,6)	-	-	-	-
<b>Eye Disorders</b>										
<b>Total</b>	6 (7,7)	-	-	-	-	6 (8,3)	-	-	-	-
<b>Dry eye</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Eye disorder</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Glaucoma</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Lacrimation increased</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Vision blurred</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Vitreous floaters</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Gastrointestinal Disorders</b>										
<b>Total</b>	70 (89,7)	18 (23,1)	18 (23,1)	2 (2,6)	-	61 (84,7)	18 (25,0)	18 (25,0)	2 (2,8)	-
<b>Abdominal distension</b>	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	3 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Abdominal pain</b>	10 (12,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	9 (12,5)	4 (5,6)	4 (5,6)	-	-
<b>Abdominal pain upper</b>	3 (3,8)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Anal haemorrhage</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Anal inflammation</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Colitis</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Constipation</b>	16 (20,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	12 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Diarrhoea</b>	57 (73,1)	8 (10,3)	8 (10,3)	-	-	40 (55,6)	8 (11,1)	8 (11,1)	-	-
<b>Dry mouth</b>	16 (20,5)	-	-	-	-	9 (12,5)	-	-	-	-
<b>Dyspepsia</b>	22 (28,2)	-	-	-	-	12 (16,7)	-	-	-	-
<b>Dysphagia</b>	5 (6,4)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Faecal incontinence</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Flatulence</b>	4 (5,1)	-	-	-	-	4 (5,6)	-	-	-	-
<b>Gastric haemorrhage</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-
<b>Gastric ulcer</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Gastritis</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Gastrointestinal disorder</b>	6 (7,7)	-	-	-	-	6 (8,3)	-	-	-	-
<b>Gastrointestinal pain</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Gastroesophageal reflux disease</b>	5 (6,4)	-	-	-	-	6 (8,3)	-	-	-	-
<b>Gingival pain</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Haemorrhoids</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Impaired gastric emptying</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Jejunal perforation</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Large intestinal obstruction</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-
<b>Large intestine perforation</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Mouth haemorrhage</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Nausea</b>	25 (32,1)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	29 (40,3)	3 (4,2)	3 (4,2)	-	-
<b>Oesophageal pain</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Oesophagitis</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Oral dysaesthesia</b>	4 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Oral pain</b>	8 (10,3)	-	-	-	-	5 (6,9)	-	-	-	-
<b>Pankreatitis</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Proctalgia</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Small intestinal obstruction</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Stomatitis</b>	29 (37,2)	4 (5,1)	4 (5,1)	-	-	22 (30,6)	5 (6,9)	5 (6,9)	-	-
<b>Toothache</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Vomiting</b>	18 (23,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	17 (23,6)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>General Disorders And Administration Site Conditions</b>										
<b>Total</b>	57 (73,1)	8 (10,3)	8 (10,3)	-	1 (1,3)	56 (77,8)	15 (20,8)	13 (18,1)	-	2 (2,8)
<b>Chills</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	4 (5,6)	-	-	-	-
<b>Death</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)
<b>Face oedema</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Facial pain</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Fatigue</b>	51 (65,4)	5 (6,4)	5 (6,4)	-	-	49 (68,1)	12 (16,7)	12 (16,7)	-	-
<b>Gait disturbance</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Influenza like illness</b>	3 (3,8)	-	-	-	-	3 (4,2)	-	-	-	-
<b>Localised oedema</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Non-cardiac chest pain</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Oedema peripheral</b>	6 (7,7)	-	-	-	-	10 (13,9)	-	-	-	-
<b>Pain</b>	10 (12,8)	3 (3,8)	3 (3,8)	-	-	5 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Pyrexia</b>	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	3 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Sudden death</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-	2 (2,8)
<b>Hepatobiliary Disorders</b>										
<b>Total</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Gallbladder pain</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Portal vein thrombosis</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Immune System Disorders</b>										
<b>Total</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Hypersensitivity</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Infections And Infestations</b>										
<b>Total</b>	13 (16,7)	7 (9,0)	6 (7,7)	1 (1,3)	1 (1,3)	16 (22,2)	3 (4,2)	2 (2,8)	0 (0,0)	1 (1,4)
<b>Corneal infection</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Cystitis</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Encephalitis</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Lung infection</b>	4 (5,1)	3 (3,8)	3 (3,8)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Mucosal infection</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Nail infection</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Otitis externa</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Paronychia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Pharyngitis</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Rash pustular</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	5 (6,9)	-	-	-	-
<b>Sepsis</b>	2 (2,6)	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Sinusitis</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Skin infection</b>	4 (5,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Stoma site infection</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Tooth infection</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Upper respiratory tract infection</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Urinary tract infection</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	4 (5,6)	-	-	-	-
<b>Injury, Poisoning And Procedural Complications</b>										
<b>Total</b>	7 (9,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Contusion</b>	4 (5,1)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Fall</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Fracture</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Wound dehiscence</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Investigations</b>										
<b>Total</b>	67 (85,9)	12 (15,4)	12 (15,4)	1 (1,3)	-	59 (81,9)	21 (29,2)	21 (29,2)	4 (5,6)	-
<b>Activated partial thromboplastin time prolonged</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Alanine aminotransferase increased</b>	43 (55,1)	4 (5,1)	4 (5,1)	1 (1,3)	-	21 (29,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Amylase increased</b>	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Aspartate aminotransferase increased</b>	47 (60,3)	2 (2,6)	2 (2,6)	1 (1,3)	-	23 (31,9)	3 (4,2)	3 (4,2)	0 (0,0)	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Blood alkaline phosphatase increased</b>	10 (12,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	9 (12,5)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Blood bilirubin increased</b>	11 (14,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	5 (6,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Blood cholesterol increased</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Blood creatine phosphokinase increased</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Blood creatinine increased</b>	19 (24,4)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	16 (22,2)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>Ejection fraction decreased</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Electrocardiogram QT prolonged</b>	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	5 (6,9)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>International normalised ratio increased</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Investigation</b>	7 (9,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	3 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Lipase increased</b>	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	3 (4,2)	3 (4,2)	3 (4,2)	2 (2,8)	-
<b>Lymphocyte count decreased</b>	10 (12,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	14 (19,4)	4 (5,6)	4 (5,6)	-	-
<b>Neutrophil count decreased</b>	12 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	25 (34,7)	3 (4,2)	3 (4,2)	-	-
<b>Platelet count decreased</b>	30 (38,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	-	44 (61,1)	7 (9,7)	7 (9,7)	2 (2,8)	-
<b>Weight decreased</b>	26 (33,3)	5 (6,4)	5 (6,4)	-	-	12 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Weight increased</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>White blood cell count decreased</b>	9 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	25 (34,7)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>Metabolism And Nutrition Disorders</b>										
<b>Total</b>	57 (73,1)	23 (29,5)	23 (29,5)	3 (3,8)	-	41 (56,9)	15 (20,8)	15 (20,8)	1 (1,4)	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Decreased appetite</b>	37 (47,4)	4 (5,1)	4 (5,1)	-	-	23 (31,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Dehydration</b>	9 (11,5)	3 (3,8)	3 (3,8)	-	-	7 (9,7)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Hypercalcaemia</b>	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	3 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Hyperglycaemia</b>	16 (20,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	11 (15,3)	4 (5,6)	4 (5,6)	-	-
<b>Hyperkalaemia</b>	7 (9,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	8 (11,1)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>Hypermagnesaemia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	3 (4,2)	-	-	-	-
<b>Hypernatraemia</b>	4 (5,1)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Hypertriglyceridaemia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Hyperuricaemia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Hypoalbuminaemia</b>	15 (19,2)	-	-	-	-	12 (16,7)	-	-	-	-
<b>Hypocalcaemia</b>	16 (20,5)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	11 (15,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Hypoglycaemia</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Hypokalaemia</b>	13 (16,7)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	5 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Hypomagnesaemia</b>	19 (24,4)	3 (3,8)	3 (3,8)	2 (2,6)	-	8 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Hyponatraemia</b>	11 (14,1)	7 (9,0)	7 (9,0)	0 (0,0)	-	16 (22,2)	6 (8,3)	6 (8,3)	1 (1,4)	-
<b>Hypophosphataemia</b>	18 (23,1)	7 (9,0)	7 (9,0)	-	-	12 (16,7)	5 (6,9)	5 (6,9)	-	-
<b>Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders</b>										
<b>Total</b>	27 (34,6)	9 (11,5)	9 (11,5)	-	-	27 (37,5)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-
<b>Arthralgia</b>	8 (10,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	6 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Back pain</b>	8 (10,3)	3 (3,8)	3 (3,8)	-	-	5 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Bone pain</b>	5 (6,4)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Flank pain</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Muscular weakness</b>	3 (3,8)	-	-	-	-	11 (15,3)	-	-	-	-
<b>Musculoskeletal chest pain</b>	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Musculoskeletal pain</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Myalgia</b>	6 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	5 (6,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Neck pain</b>	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	3 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Pain in extremity</b>	9 (11,5)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	7 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)</b>										
<b>Total</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Tumour pain</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Nervous System Disorders</b>										
<b>Total</b>	46 (59,0)	12 (15,4)	12 (15,4)	1 (1,3)	-	38 (52,8)	6 (8,3)	6 (8,3)	1 (1,4)	-
<b>Aphasia</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Ataxia</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Cerebrovascular accident</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Disturbance in attention</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Dizziness</b>	16 (20,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	16 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Dysgeusia</b>	32 (41,0)	-	-	-	-	21 (29,2)	-	-	-	-
<b>Facial paresis</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Haemorrhage intracranial</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Headache</b>	9 (11,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	12 (16,7)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Hypersomnia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Hypoglossal nerve disorder</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Memory impairment</b>	3 (3,8)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Nervous system disorder</b>	4 (5,1)	3 (3,8)	3 (3,8)	0 (0,0)	-	3 (4,2)	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,4)	-
<b>Neuralgia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Paraesthesia</b>	4 (5,1)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Peripheral motor neuropathy</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Peripheral sensory neuropathy</b>	8 (10,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	4 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Somnolence</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Syncope</b>	4 (5,1)	4 (5,1)	4 (5,1)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Transient ischaemic attack</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Tremor</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Psychiatric Disorders</b>										
<b>Total</b>	13 (16,7)	4 (5,1)	4 (5,1)	-	-	9 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Anxiety</b>	7 (9,0)	-	-	-	-	3 (4,2)	-	-	-	-
<b>Confusional state</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Depression</b>	5 (6,4)	3 (3,8)	3 (3,8)	-	-	4 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Insomnia</b>	8 (10,3)	-	-	-	-	6 (8,3)	-	-	-	-
<b>Restlessness</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Renal And Urinary Disorders</b>										
<b>Total</b>	14 (17,9)	8 (10,3)	7 (9,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	18 (25,0)	3 (4,2)	3 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Chromaturia</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Cystitis noninfective</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Haematuria</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Haemoglobinuria</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Micturition urgency</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Pollakiuria</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Proteinuria</b>	5 (6,4)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	10 (13,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Renal failure acute</b>	5 (6,4)	4 (5,1)	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	3 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Renal failure chronic</b>	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	4 (5,6)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Urinary incontinence</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Reproductive System And Breast Disorders</b>										
<b>Total</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Erectile dysfunction</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Gynaecomastia</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Oedema genital</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Pelvic pain</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Testicular pain</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders</b>										
<b>Total</b>	31 (39,7)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	0 (0,0)	26 (36,1)	8 (11,1)	6 (8,3)	-	2 (2,8)
<b>Atelectasis</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Bronchial obstruction</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Cough</b>	9 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	5 (6,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Dysphonia</b>	18 (23,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Dyspnoea</b>	13 (16,7)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	14 (19,4)	4 (5,6)	4 (5,6)	-	-
<b>Epistaxis</b>	8 (10,3)	-	-	-	-	3 (4,2)	-	-	-	-
<b>Hiccups</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Hypoxia</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Nasal congestion</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Oropharyngeal pain</b>	4 (5,1)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Pharyngeal haemorrhage</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Pleural effusion</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	4 (5,6)	3 (4,2)	3 (4,2)	-	-
<b>Productive cough</b>	6 (7,7)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Respiratory failure</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	2 (2,8)	2 (2,8)	-	-	2 (2,8)
<b>Rhinitis allergic</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Sleep apnoea syndrome</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Wheezing</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Skin And Subcutaneous Tissue Disorders</b>										
<b>Total</b>	50 (64,1)	8 (10,3)	8 (10,3)	-	-	35 (48,6)	4 (5,6)	4 (5,6)	-	-
<b>Alopecia</b>	14 (17,9)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Dermatitis acneiform</b>	12 (15,4)	-	-	-	-	3 (4,2)	-	-	-	-
<b>Dermatitis bullous</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Dry skin</b>	15 (19,2)	-	-	-	-	7 (9,7)	-	-	-	-
<b>Pain of skin</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome</b>	33 (42,3)	6 (7,7)	6 (7,7)	-	-	24 (33,3)	3 (4,2)	3 (4,2)	-	-

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

	Cabozantinib					Sunitinib				
	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5	Any AE	CTCAE-grade ≥ 3	CTCAE-grade 3–4	CTCAE-grade 4	CTCAE-grade 5
<b>Photosensitivity reaction</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Pruritus</b>	4 (5,1)	-	-	-	-	4 (5,6)	-	-	-	-
<b>Rash maculo-papular</b>	14 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	9 (12,5)	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
<b>Skin hyperpigmentation</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	-
<b>Skin hypopigmentation</b>	2 (2,6)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Skin ulcer</b>	5 (6,4)	2 (2,6)	2 (2,6)	-	-	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Vascular Disorders</b>										
<b>Total</b>	55 (70,5)	24 (30,8)	24 (30,8)	2 (2,6)	0 (0,0)	40 (55,6)	21 (29,2)	19 (26,4)	3 (4,2)	2 (2,8)
<b>Angiopathy</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)
<b>Embolism</b>	9 (11,5)	6 (7,7)	6 (7,7)	2 (2,6)	-	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	-
<b>Flushing</b>	1 (1,3)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-
<b>Hot flush</b>	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-	-
<b>Hypertension</b>	52 (66,7)	22 (28,2)	22 (28,2)	0 (0,0)	-	34 (47,2)	16 (22,2)	16 (22,2)	1 (1,4)	-
<b>Hypotension</b>	8 (10,3)	4 (5,1)	4 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,6)	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)
<b>Vasculitis</b>	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>NOT CODED</b>										
<b>Total</b>	25 (32,1)	5 (6,4)	5 (6,4)	-	-	18 (25,0)	5 (6,9)	5 (6,9)	-	-
<b>Not Coded</b>	25 (32,1)	5 (6,4)	5 (6,4)	-	-	18 (25,0)	5 (6,9)	5 (6,9)	-	-
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Number of patiente; n: Number of patients with event; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term based on MedDRA v.17.0; RD: Risk difference; RR: Relative risk; SOC: System organ class based on MedDRA v.17.0; AE: Adverse event										