Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (COMETRIQ®)

IPSEN Pharma GmbH

Modul 4 A

Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen ... 8
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 28
4.2 Methodik ... 42
4.2.1 Fragestellung ... 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 43
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 50
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 54
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 96
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 96
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 99

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 110
4.3.1.3.1.3 MDASI-THY-Symptomskalen – RCT ... 124
4.3.1.3.1.4 MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen – RCT ... 131
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT ... 135
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 299
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 302
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 302
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 302
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 303
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 303
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 304
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 304
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 307
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 307
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 307
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 307
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 308
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 309
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 309
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 310
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 311
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 311
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 311
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 313
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 313
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 313
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 313
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 315
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 326
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 326
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 326
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 326
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 327
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 327
4.6 Referenzliste ... 328
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 333

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 337
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 339
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 340
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 352
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 385

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-9: Übersicht über ausgewählte, begleitend zur Studienmedikation eingenommene Medikamente in der EXAM-Studie in der Safety Population 91
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 99
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie 101
Tabelle 4-15: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie . 103
Tabelle 4-16: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu anschließende Krebstherapien für Gesamtüberleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie . 105
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 106
Tabelle 4-18: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 108
Tabelle 4-19: Operationalisierung von PFS 111
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Bewertet durch IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie 113
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (Bewertet durch IRC) (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie 115
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 119
Tabelle 4-24: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 121
Tabelle 4-25: Operationalisierung von MDASI-THY-Symptomskalen 124
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI-THY-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für MDASI-THY-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-28: Deskriptive Ergebnisse für MDASI-THY-Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie Finale Analyse (Datenschnitt 15.12.2011) 128
Tabelle 4-29: Operationalisierung von MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen 131
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-32: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse für MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie Finale Analyse (Datenschnitt 15.12.2011) 134
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Verträglichkeit 135
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-35: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie 140
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie 148
Tabelle 4-37: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 167
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 171
Tabelle 4-39: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie 180

Tabelle 4-40: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 187
Tabelle 4-41: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 189
Tabelle 4-42: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 191
Tabelle 4-43: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse (UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der EXAMINER-Studie ... 222
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse (UE, SUE, schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie 224
Tabelle 4-45: Ereigniszeitanalysen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie ... 253
Tabelle 4-46: Ereigniszeitanalysen für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie ... 264
Tabelle 4-47: Ereigniszeitanalysen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie ... 266
Tabelle 4-48: Ereignisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie ... 271
Tabelle 4-49: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der EXAM-Studie ... 273
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie ... 276
Tabelle 4-51: Ereigniszeitanalysen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 284
Tabelle 4-52: Ereigniszeitanalysen für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 289
Tabelle 4-53: Ereigniszeitanalysen für schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 290
Tabelle 4-54: Ereignisse für UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 292
Tabelle 4-55: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der EXAMINER-Studie ... 295
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie ... 296
Tabelle 4-57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 300

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... 301
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche..... 304
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 304
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 305
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche..... 305
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 306
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien..... 308
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 309
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 309
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 310
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.... 312
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 312
Tabelle 4-70: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Endpunktebene 317
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 326
Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase 334
Tabelle 4-73: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline..... 335
Tabelle 4-74: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials..... 336
Tabelle 4-75: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov 337
Tabelle 4-76: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP..... 338
Tabelle 4-77: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR..... 338
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAM (XL184-301)..... 353
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAMINER (XL184-401)..... 365
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXAM (XL184-301)..... 386
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXAMINER (XL184-401)..... 393

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib 29
Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Endpunktebene 32
Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib 45
Tabelle 4-D: Dargestellte Patientencharakteristika der Studien EXAM und EXAMINER:... 54
Tabelle 4-E:Patientenrelevante Endpunkte der Studien EXAM und EXAMINER 55
Tabelle 4-F: Definition der verschiedenen Krankheitsverläufe 60
Tabelle 4-G: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen 66

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Abbildung 4-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 102

Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 102

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 104

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 104

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 105

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Sensitivitätsanalyse zu anschließende Krebstherapien für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 106

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 107

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 109

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 109

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 110

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für PFS (Bewertet durch IRC) (ITT) – Primäre Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie 114

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für PFS (Bewertet durch IRC) (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 114

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie 116

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie 117

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie 117

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 118

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 118

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 119

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für PFS (Bewertet durch BIRC) (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 120

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 122

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 122

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 123

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 142

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 142

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 143

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 143

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 144

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 144

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 145

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 145

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 146

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit – Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 146

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 151

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 151

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 152

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 152

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 153

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 153

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 154

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie..... 154

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 155

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 155

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 156

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 156

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 157

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 157

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 158

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 158

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 159

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 159

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 160

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 160

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 161

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 161

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 162

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 162

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 163

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 163

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 164

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 164

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 165

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie..... 165

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 168

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 168

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 169

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 169

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 173

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 173

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 174

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 174

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 175

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 175

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 176

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 176

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 177

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 177

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 178

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 178

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 182

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Venenthrombose – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 182

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten hepatozellulären Toxizität – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 183

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Pankreatitis – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie 183

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 184

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Venenthrombose – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 184

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten hepatozellulären Toxizität – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 185

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Pankreatitis – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie 185

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 193

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 193

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 194
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 194
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Dysgeusie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 195
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 195
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Änderungen der Haarfarbe – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 196
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie .. 196
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 197
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 197
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 198
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 198
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 199
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Arterielle thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 199
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Fistel – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 200
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gastrointestinale Perforation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 200
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 201
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Lebertoxizität – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 201

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 202
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Intra-abdominal- oder Beckenabszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 202
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Osteonekrose – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 203
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 203
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 204
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - QT verlängert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 204
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Nierenversagen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 205
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 205
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Wundkomplikationen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 206
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 206
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 207
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 207
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 208
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 208
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Arterielle thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 209

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Fistel – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 209

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gastrointestinale Perforation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 210

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie... 210

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 211

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Intra-abdominal- oder Beckenabszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 211

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Nierenversagen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 212

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 212

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 213

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 213

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 214

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 214

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 215

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 215

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 216

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie..... 216

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Fistel – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 217

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gastrointestinale Perforation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 217

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 218

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Lebertoxizität – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 218

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 219

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Intra-abdominal- oder Beckenabszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 219

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Osteonekrose – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 220

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 220

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 221

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Nierenversagen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 221

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 222

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 229

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 229

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 230

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 230

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 231

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 231

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 232

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 232

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie.... 233

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie.... 233

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie.... 234

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Dysgeusie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 234

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Dysgeusie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 235

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 235

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 236

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 236

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Änderungen der Haarfarbe – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 237

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Änderungen der Haarfarbe – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 237

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie .. 238

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie .. 238

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie .. 239

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 239

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 240

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 240

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 241

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 241

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 242

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 242

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 243

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 243

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 244

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 244

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 245

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 245

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 246

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie ... 246

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 247

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 247

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu

überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 248
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 248
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 249
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 249
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 250
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 250
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 251
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 251
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie 252
Abbildung 4-194: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie EXAM (XL184-301) 364
Abbildung 4-195: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie EXAMINER (XL184-401) 384

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BIRC	Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (Blinded independent radiology committee)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
BSC	Best-Supportive-Care
CEA	Carzinoembryonales Antigen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case report form
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
DDS	Dauer der Krankheitsstabilisation
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens
DSR	Stabilisierungsrate der Erkrankung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde)
ITT	Intention to treat
IVR/IVRS	Interaktive Spracherkennung (Interactive voice recognition)
IWR/IWRS	Interaktives Web-Response-System (Interactive web response system)
IxRS	Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system)
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LMWH	Niedermolekulares Heparine
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
MTKI	Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
n. e.	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD	Progressive Erkrankung
per os	Oral
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben

Abkürzung	Bedeutung
PP	Per Protocol
PPE	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QTcF	QT-Intervalls nach Fridericia
RAS	Rat sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response evaluation criteria in solid tumors)
RET	Rearranged during Transfection
RR	Relatives Risiko
SDV	Source-Data-Verifizierung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment emergent adverse events
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastases)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwerts
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
VTEs	Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
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.

Fragestellung

Cabozantinib ist seit dem 21. März 2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Europäische Kommission 2021; The European Parliament and the Council of the European Union 2000). Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer vom G-BA zu definierenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib erfolgt basierend auf in einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

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

Die Fragestellung, die in diesem Nutzendossier beantwortet wird, lautet demnach:

Wie ist das Ausmaß eines Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) in RCT zu bewerten?

Die Behandlung mit Cabozantinib bzw. Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erfolgt dabei zusätzlich zu der bisherigen sogenannten Best-Supportive-Care (BSC) Therapie. Unter BSC ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zusätzlich werden zur Erfüllung der Auflagen der Befristung, Nachweise zur Unbedenklichkeit und Sicherheit aus der EXAMINER-Studie (XL184-401) vorgelegt, die insbesondere die Dosierung und Darreichungsform von Cabozantinib sowie der Rearranged during Transfection (RET)- und Rat sarcoma (RAS)-Mutationsstatus der Patienten untersucht (G-BA 2015). RET- und RAS-Mutationen schließen sich bei MTC gegenseitig aus (Agrawal et al. 2013). In der Zulassungsstudie wurde deshalb das Vorhandensein einer RAS-Mutation nur bei Patienten ohne RET-Mutation überprüft. Der Anteil der Patienten mit einer RAS-Mutation lag bei deutlich unter 10 % und wird deshalb nicht weiter betrachtet. Im Anwendungsgebiet ist die wichtigste RET-Mutation die RET-M918T-Mutation, die deshalb im Folgenden betrachtet wird.

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zu dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib für die genannten Fragestellung 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 Central Register of Controlled Trials, als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), durchgeführt. Nach den dabei identifizierten Studien EXAM (XL184-301) und EXAMINER (XL184-401) wurde zusätzlich in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und auf der Internetseite des G-BA gesucht. Die Studie EXAM wird für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care herangezogen, die EXAMINER-Studie zur Erfüllung der Befristungsauflagen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden mithilfe folgender Selektionskriterien identifiziert:

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Unpassende Studienpopulation
E2 Intervention	Cabozantinib Kapseln in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 140 mg per os. Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten ≥ 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 100 mg und nachfolgenden 60 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma 2021).	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets oder der zugelassenen Dosierung

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Begründung: 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	Placebo+BSC oder Cabozantinib Tabletten in einer Dosierung von 60 mg per os (oder bei Bedarf in einer geringeren Dosierung).	Andere Vergleichstherapie
E4 Endpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-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	–
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen

BSC: Best-Supportive-Care; CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; 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 (EXAM, EXAMINER) wurden entsprechend der consolidated standards of reporting trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage bewertet und gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt

4.3.1.2.1 beschrieben. Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studien EXAM und EXAMINER werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte wurden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Cabozantinib ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI) und ist zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Cabozantinib ist seit dem 21. März 2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind nicht erforderlich.

Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib in der Zielpopulation gegenüber der ZVT Best Supportive Care auf Basis der direktvergleichenden EXAM Studie (XL184 301) ab. Zur Erfüllung der Befristungsauflagen werden in Abschnitt 4.3 supportiv die Ergebnisse der EXAMINER-Studie dargestellt, die zwei Dosierungen und Darreichungsformen von Cabozantinib vergleicht. In dieser Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit der Tablettenform bezüglich der Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden, während das Sicherheitsprofil vorteilhaft war. Da der Vergleich gegenüber einer im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Darreichungsform und Dosierung erfolgt, wird diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EXAM Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care für erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom dargestellt. Auf Grundlage der EXAM Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Basis folgender Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätsendpunkt (Finale Analyse 28.08.2014):**
  - Gesamtüberleben (overall survival, OS)
- **Morbiditätsendpunkte (Primäre Analyse 06.04.2011; supportive Analyse 15.06.2011):**

- Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)

- **Verträglichkeit (Finale Analyse 28.08.2014):**
  - Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE):
    - Zeit bis zum ersten UE
    - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)
    - Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3)
    - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten
    - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte
    - Zeit bis zu UE nach SOC und PT

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie mit dem MDASI-THY, der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt und Lebensqualitätsendpunkt (MDASI-THY-Symptomskalen und MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen) eingestuft wird. Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden nicht herangezogen, da sich dort keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zeigten. Auswertungen nach SOC und PT werden für SUE und schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt, für die sich basierend auf dem Konfidenzintervall der Hazard Ratio Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. Diese werden nur supportiv zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Tabelle 4-B.

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)		
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12][a] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,6 vs. 21,1 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 44,3 vs. 18,9 Negativ:	**Gesamtpopulation**: Kein Zusatznutzen belegt **Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus**: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich **Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus**: Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	HR [95 % KI]: 1,12 [0,70; 1,82] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 20,2 vs. 21,5 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,92 [0,54; 1,56] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,2 vs. 31,4	**Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus**: Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch IRC (ITT-Population)		
Primäre Analyse: Datenschnitt 06.04.2011	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,28 [0,19; 0,40][a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,6 vs. 17,4 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 0,15 [0,08; 0,28] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 60,6 vs. 17,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,66 [0,36; 1,22] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 24,7 vs. 23,6 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,26 [0,13; 0,55] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,7 vs. 12,4	Gesamtpopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39][a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 54,0 vs. 17,4 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 0,15 [0,09; 0,27] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 60,6 vs. 17,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,60 [0,34; 1,07] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 36,0 vs. 23,6 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,25 [0,13; 0,49] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,7 vs. 15,0	
Verträglichkeit		
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014		

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Zeit bis zum ersten UE[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,3 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 2,56 [1,66; 3,93] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,4 Negativ: HR [95 % KI]: 2,05 [1,30; 3,26] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,2 Unbekannt: HR [95 % KI]: 1,86 [1,16; 3,00] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,3	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten SUE[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,4 vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 1,48 [0,78; 2,80] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,6 vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 2,01 [0,83; 4,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,2 vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 2,64 [1,01; 6,89] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,9 vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 16,0 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 2,26 [1,39; 3,67] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 5,6 Negativ: HR [95 % KI]: 3,09 [1,66; 5,75] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 16,0	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Unbekannt: HR [95 % KI]: 3,06 [1,59; 5,91] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. n. e.	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 2,11 [0,85; 5,22] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 7,28 [0,97; 54,94] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 2,50 [0,71; 8,77] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte[c]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 4,89 [2,77; 8,62] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,9 vs. 8,5 Negativ: HR [95 % KI]: 9,05 [3,89; 21,06] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 24,95 [7,63; 81,54] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Zeit bis zum ersten SUE Dyspnoe	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 25,5 vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhö	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 1,37 [0,36; 5,14] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 2,42 [0,83; 7,01] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 1,86 [0,61; 5,68] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen des Nervensystems	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Dyspnoe	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,17 [0,06; 0,47][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Gefäßerkrankungen	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

a: gemäß Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

b: Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

c: Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; RET: Rearranged during Transfection; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse (28.08.2014) herangezogen. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse vom 28.08.2014 gibt es einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 26,6 Monaten im Vergleich zu 21,1 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12]). In der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 44,3 Monaten im Vergleich zu 18,9 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]), während sich für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen (negativ: HR [95 % KI]: 1,12 [0,70; 1,82]; unbekannt: HR [95 % KI]: 0,92 [0,54; 1,56]).

In der Gesamtschau ist für den Endpunkt Gesamtüberleben gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in der Gesamtpopulation nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

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 2013, 2020).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt progressionsfreies Überleben die Ergebnisse der primären Analyse (06.04.2011) und der supportiven Analyse (15.06.2011) herangezogen. Zum Zeitpunkt der primären Analyse erlitt ein Anteil von 36,1 % (n = 79) in der Cabozantinib-Gruppe ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod). In der Placebo-Gruppe waren es 54,1 % (n = 60). Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der Cabozantinib-Gruppe 48,6 Wochen (11,2 Monate) und in der Placebo-Gruppe 17,4 Wochen (4,0 Monate). Zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 31,2 Wochen (7,2 Monate). Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Vorteil mit einer HR von 0,28 (95 % KI: 0,19; 0,40; p< 0,0001) und damit eine Risiko Reduktion von 72 % für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 bestätigt den signifikanten Vorteil in der Cabozantinib-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39]; p< 0,0001).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem RET-M918T-Mutationsstatus werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da bei allen Ausprägungen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Cabozantinib beobachtet wurde.

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 insbesondere in einem palliativen Erkrankungssetting 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) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation der finalen Analyse (28.08.2014). Generell zeigen die Auswertungen der beiden Auswertungszeitpunkte ähnliche Ergebnisse, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Die Analysen der UE (HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98]; p< 0,0001), schwerwiegenden UE (HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95]; p = 0,0062), schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83]; p< 0,0001), UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35]; p = 0,0022), und UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74]; p< 0,0001), zeigen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors erwartungsgemäß eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem RET-M918T-Mutationsstatus werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da bei allen Ausprägungen ein gleichgerichteter Effekt zuungunsten von Cabozantinib beobachtet wurde.

Für schwerwiegende oder schwere UE nach SOC und PT zeigten sich nur für wenige Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die folgenden Endpunkte werden Analysen nach dem RET-M918T-Mutationsstatus nur betrachtet, wenn in beiden Armen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind. Für SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Diarrhö (HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85], Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus gleichgerichtet), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Gefäßerkrankungen (HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83]) zeigte sich jeweils eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines Ereignisses im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm, während für SUE Dyspnoe (HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58]) und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Dyspnoe (HR [95 % KI]: 0,17 [0,06; 0,47]) im Cabozantinib-Arm das Risiko für ein Ereignis signifikant reduziert war.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Verträglichkeit gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Gesamtfazit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Damit ergibt sich für Mortalität bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellt der Endpunkte Progressionsfreies Überleben insbesondere im palliativen Setting eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2). In der Gesamtschau der Morbidität wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in dieser Kategorie abgeleitet.

Bezüglich Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der Zeit bis zum ersten UE, der Zeit bis zum ersten SUE, der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), der Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten, und der Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte, ein erwartungsgemäß höheres Risiko einer aktiven Substanz gegenüber Best Supportive Care. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und – für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus – im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.

Cabozantinib ist eine seit 2014 bewährte Therapieoption in der Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen, die eine nachhaltige und gegenüber der ZVT Best Supportive Care bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil die Progression der Erkrankung

wirksam und sehr deutlich verzögert und bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus das Leben um 25,4 Monate verlängert (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]).

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Mit dem hier vorgelegten Nutzendossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Wirkstoffs Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patienten“ dargestellt.

Cabozantinib ist seit dem 21. März 2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Europäische Kommission 2021; The European Parliament and the Council of the European Union 2000). Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer ZVT sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib erfolgt basierend auf in einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

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

Die Fragestellung, die in diesem Nutzendossier beantwortet wird, lautet demnach:

Wie ist das Ausmaß eines Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) in RCT zu bewerten?

Die Behandlung mit Cabozantinib bzw. Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erfolgt dabei zusätzlich zu der bisherigen sogenannten Best-Supportive-Care (BSC) Therapie. Unter BSC ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zusätzlich werden zur Erfüllung der Auflagen der Befristung, Nachweise zur Unbedenklichkeit und Sicherheit aus der EXAMINER-Studie (XL184-401) vorgelegt, die insbesondere die Dosierung und Darreichungsform von Cabozantinib sowie den RET- und RAS-Mutationsstatus der Patienten untersucht (G-BA 2015). RET- und RAS-Mutationen schließen sich bei MTC gegenseitig aus (Agrawal et al. 2013). In der Zulassungsstudie wurde deshalb das Vorhandensein einer RAS-Mutation nur bei Patienten ohne RET-Mutation überprüft. Der Anteil der Patienten mit einer RAS-Mutation lag bei deutlich unter 10 % und wird deshalb nicht weiter betrachtet. Im Anwendungsgebiet ist die wichtigste RET-Mutation die RET-M918T-Mutation, die deshalb im Folgenden betrachtet wird.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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-C.

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 2020).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Cabozantinib erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erkrankt sind (Ipsen Pharma 2021).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Cabozantinib, welches gemäß Fachinformation als Kapseln mit einer Dosis von einmal täglich 140 mg per os eingenommen wird (Ipsen Pharma 2021).

Vergleichsintervention

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (G-BA 2013) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurde als Einschlusskriterium für Studien Placebo+BSC als Vergleichstherapie definiert.

Um den Auflagen des G-BA aus der Befristungsbegründung nachzukommen, wurden zusätzlich Studien eingeschlossen, bei denen als Vergleichsintervention Cabozantinib Tabletten in einer Dosierung von 60 mg per os eingenommen wird.

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 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 2019).

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.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Unpassende Studienpopulation
E2 Intervention	Cabozantinib Kapseln in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 140 mg per os. Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten ≥ Grad 3 nach National Cancer Institute	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets oder der zugelassenen Dosierung

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf 100 mg und nachfolgenden 60 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma 2021). Begründung: 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	Placebo+BSC oder Cabozantinib Tabletten in einer Dosierung von 60 mg per os (oder bei Bedarf in einer geringeren Dosierung).	Andere Vergleichstherapie
E4 Endpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-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	–
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
BSC: Best-Supportive-Care; CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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 Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform untersuchen, um das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen.

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 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 06.04.2021. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (http://ovidsp.ovid.com/) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 06.04.2021. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)

nach Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Entsprechend der Vorgaben wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib zur EXAM Studie (XL184-301) bzw. EXAMINER-Studie (XL184-401) gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation geprüft nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2), Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) und Suche auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.2.3.4) identifizierten Studien zu Cabozantinib wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-C) 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten für RCT gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss der Studien wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studien EXAM und EXAMINER werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

Tabelle 4-D: Dargestellte Patientencharakteristika der Studien EXAM und EXAMINER:

Patientencharakteristikum	Studie EXAM	Studie EXAMINER
Alter	✓	✓
Geschlecht	✓	✓
Ethnische Zugehörigkeit	✓	✓
Geographische Region	✓	✓
Raucherstatus	✓	✓
Gewicht	✓	✓

Patientencharakteristikum	Studie EXAM	Studie EXAMINER
Jahre seit Initialdiagnose eines MTC	✓	✓
Jahre seit Metastasierung	✓	✓
Erkrankungsstadium	✓	✓
Vorangegangene Thyreoidektomie	✓	×
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregime[5] pro Patient	✓	✓
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC	✓	✓
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren	✓	✓
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status	✓	✓
Anzahl Patienten mit messbarer Krankheit	✓	×
Summe des längsten Durchmessers zu Studienbeginn nach IRC	✓	✓
Vorangegangene Radiotherapie	✓	×
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC	✓	×
MTC-Unterform	✓	×
RET-Mutationsstatus	✓	×
RET-M918T-Mutationsstatus	✓	✓
RAS-Mutationsstatus	✓	×
RET/RAS-Mutationsstatus	✓	×
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RAS: Rat sarcoma; RET: Rearranged during Transfection		

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

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

Tabelle 4-E:Patientenrelevante Endpunkte der Studien EXAM und EXAMINER

Endpunktkategorie / Endpunkte	Studie EXAM	Studie EXAMINER
Mortalität		
Gesamtüberleben (overall survival, OS)	✓	✓
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)	✓	✓

[5] Vorangegangene Antikrebsregime umfassen eine systemische Behandlung und Chemoembolisation, aber keine Strahlentherapie

Endpunktkategorie / Endpunkte	Studie EXAM	Studie EXAMINER
M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)-Befragung (MDASI-THY) Symptomskalen [Fragen 1 bis 19 des MDASI-THY-Fragebogens]	✓	×
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen [Fragen 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens]	✓	×
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen	✓	✓
Schwerwiegende UE (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen	✓	✓
Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen	✓	✓
UE, die zum Therapieabbruch führten, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen	✓	✓
UE, das zu einer Dosisanpassung führte	✓	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT	✓	✓
Schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT	✓	✓
Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT	✓	✓
UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT	✓	✓
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 • Venenthrombose • Gastrointestinale Perforation • Gastrointestinale Fistel • Intra-abdominal- oder Beckenabszess • Arterielle Thrombose • Abszess • Nicht-gastrointestinale Fistel • Osteonekrose • Hepatozelluläre Toxizität • Pankreatitis	✓	×
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (UE, SUE und UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) • Abdominalschmerz • Obstipation • Appetit vermindert • Diarrhö • Dysgeusie	×	✓

Endpunktkategorie / Endpunkte	Studie EXAM	Studie EXAMINER
• Ermüdung • Änderungen der Haarfarbe • Übelkeit • Mundschmerzen • Orale Stomatitis/Mukositis • Ausschlag • Gewicht erniedrigt • Abszess • Arterielle thromboembolische Ereignisse • Fistel • Gastrointestinale Perforation • Blutung • Lebertoxizität • Hypertonie • Intra-abdominal- oder Beckenabszess • Osteonekrose • Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom • Proteinurie • QT verlängert • Nierenversagen • Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse • Wundkomplikationen • Nicht-gastrointestinale Perforation • Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom Anmerkung: Sekundäre bösartige Neubildungen werden aufgrund der Progressionsbereinigung nicht dargestellt.		

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem

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 EXAM-Studie (XL184-301) wurde das Gesamtüberleben als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache definiert. Es war vorgesehen, dass die primäre Analyse des Gesamtüberlebens stattfinden sollte, wenn 217 Todesfälle in der ITT-Population festgestellt wurden. Dies entspricht der Auswertung mit dem Datenschnitt vom 28. August 2014. Außerdem war eine Zwischenanalyse nach ca. 67 Todesfällen geplant. Diese Zwischenanalyse wurde mit dem Datenschnitt 15. Juni 2011 nach 96 Todesfällen durchgeführt. Ergebnisse zu diesen zwei Erhebungszeitpunkten (15. Juni 2011 und 28. August 2014) sind in diesem Dossier dargestellt. Auf die Darstellung einer weiteren administrativen Zwischenanalyse mit Datenschnitt 15. Juni 2012 wird verzichtet, da diese nicht a priori geplant war und keine zusätzlichen Erkenntnisse ermöglicht.

Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratio wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorheriger Einnahme von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 %-Konfidenzintervallen, sowie dem Anteil Patienten unter Risiko zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt.

In der EXAMINER-Studie (XL184-401) wurde das Gesamtüberleben als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache definiert. Der Endpunkt war nicht a priori definiert. Ergebnisse werden für den Erhebungszeitpunkt 15. Juli 2020 in diesem Dossier dargestellt.

Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratio wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach RET-M918T-Status. Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und

95 %-Konfidenzintervallen, sowie dem Anteil Patienten unter Risiko zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben (PFS) wird neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2013, 2020). Nach Angaben des IQWiG ist PFS als Surrogatendpunkt zu bewerten, sofern es als Endpunkt nicht validiert ist (IQWiG 2011).

Da das Gesamtüberleben als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in der Studie untersucht wurde, dient PFS in diesem Nutzendossier nicht als Surrogatparameter, sondern als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt, da das MTC lange nicht progredient ist und eine Progression das verbleibende Gesamtüberleben für den Patienten sichtlich limitiert.

Das Therapieziel „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression. In der EXAM-Studie (XL184-301) erfolgte die Beurteilung der Krankheitsprogression anhand der modifizierten RECIST („Response evaluation criteria in solid tumors“)-Kriterien durch das Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC)). Eine Übersicht über die Modifikationen, die bei den einzelnen Kriterien vorgenommen wurden, findet sich im Studienprotokoll (Exelixis Inc 2015a). Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorherige Einnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden.

Der RECIST ist ein Standardwerkzeug zur Erfassung des Tumoransprechens. Diese Einteilung basiert auf einer zweidimensional gemessenen Veränderung der Größe der Summe der Durchmesser anhand von 5-10 nicht die Knochen betreffende Metastasen (Eisenhauer et al. 2009). Die Einteilung ist in Tabelle 4-F dargestellt.

Tabelle 4-F: Definition der verschiedenen Krankheitsverläufe

Ausprägung	**Definition**
Komplette Remission	Verschwinden aller Zielläsionen
Partielle Remission	≥ 30 %Reduktion des längsten Durchmessers der Zielläsionen
Stabile Erkrankung	Patient erfüllt weder die Kriterien für die partielle Remission noch für eine Progression
Progression	≥ 20 % Zunahme der Tumorgröße in der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen verglichen mit dem besten Ansprechen oder Auftreten einer neuen Läsion
Quelle: Eisenhauer et al. 2009	

Um den Effekt der Dosisreduzierung auf das PFS zu untersuchen, wurden post hoc Analysen durchgeführt. Hierbei wurde das PFS von Patienten mit unterschiedlichem Status der Dosisreduzierung untersucht. Per Definition des Endpunkts PFS war es nicht möglich, den Effekt der anschließenden Krebstherapie(n) auf diesem Endpunkt zu prüfen.

In der EXAM-Studie (XL184-301) wurde der primäre Endpunkt PFS als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression, bewertet anhand der modifizierten RECIST-Kriterien oder Tod aufgrund jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Es war vorgesehen, dass die Analyse des Gesamtüberlebens stattfinden sollte, wenn 138 Ereignisse in der ITT-Population festgestellt wurden. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden als a priori definierte Analyse dargestellt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten RECIST („Response evaluation criteria in solid tumors“)-Kriterien durch das Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC)). Eine Übersicht über die Modifikationen, die bei den einzelnen Kriterien vorgenommen wurden, findet sich im Studienprotokoll (Exelixis Inc 2015a). Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorherige Einnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden.

In der EXAMINER-Studie (XL184-401) wurde der primäre Endpunkt PFS als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression, bewertet anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Die Beurteilung der Krankheitsprogression anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 erfolgte durch das verblindete Independent Radiology Review Committee. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variable RET-M918T-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt) als stratifizierendes Merkmal inkludiert wurde.

MDASI-THY-Symptomskalen (nur Studie EXAM (XL184-301))

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib im Dossier werden die Analyseergebnisse des, vom Patienten selbst auszufüllenden, Fragebogens MDASI-THY herangezogen. Mit diesem Instrument beurteilt der Patient den Schweregrad der Symptome der Erkrankung und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben auf einer Skala von 0 (Symptom war nicht vorhanden) bis 10 (das Symptom war in der schlimmsten Ausprägung vorhanden). Im ersten Teil des Erhebungsinstrumentes werden 19 Symptome, davon 13 allgemeine Symptome für Patienten mit Krebserkrankungen und sechs Symptome spezifisch für Schilddrüsenkrebs abgefragt. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie alle 12 Wochen (± 5 Tage) von Randomisierung bis zum Eintreten der Krankheitsprogression.

Die Angaben zu den Fragen 1 bis 19 wurden bei der Bewertung der Morbidität berücksichtigt. Für diese Fragen wurden Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline-Angaben auf einer Skala zwischen 0 und 10 in Bezug auf die Schwere der Symptome berichtet. Die Fragen 1 bis 19 werden zu einem mittleren Symptomwert („Mean severity score“) zusammengefasst. Zusätzlich werden die allgemeinen krebsspezifischen Symptome („Core symptoms“) Schmerz, Ermüdung, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Kurzatmigkeit, Vergesslichkeit, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Gefühl der Traurigkeit, Erbrechen, Taubheitsgefühl in einem Wert zusammengefasst. Die krankheitsspezifischen Symptome („Thyroid cancer symptoms“) umfassen Heiserkeit, Hitzegefühle, Herzrasen, Frösteln, Schluckbeschwerden und Diarrhö. Der primäre mittlere Symptomwert („Primary severity score“) beinhaltet Diarrhö, Ermüdung, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Schlaflosigkeit und Vergesslichkeit.

Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 % der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert. Die 19 Fragen des MDASI-THY für Morbidität sind gemäß Gning et al. validiert (Gning et al. 2009). Auch die deutsche Übersetzung der Fragen des MDASI-THY ist validiert (MD Anderson Cancer Center 2014).

Aufgrund der insbesondere im Vergleichsarm sehr geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse für folgende Subskalen des MDASI-THY deskriptiv dargestellt:

- Primärer mittlerer Symptomwert („Primary severity score“)
- Mittelwert der allgemeinen krebsspezifischen Symptome („Core symptoms“)
- Mittelwert der krankheitsspezifischen Symptome („Thyroid cancer symptoms“)
- Mittelwert aller 19 Symptom-Fragen („Mean severity score“)

Lebensqualität

MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen (nur Studie EXAM (XL184-301))

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch die Fragen 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens erfasst und in der Skala „Beeinträchtigung im alltäglichen Leben" („Interference items") zusammengefasst. Bei den sechs Fragen handelt es sich um Fragen zur generellen Aktivität, Stimmung, Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Menschen, Gehen und Lebensfreude. Diese sechs Fragen dienen zur Untersuchung der Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient durch die Symptome in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie alle 12 Wochen (± 5 Tage) von Randomisierung bis zum Eintreten der Krankheitsprogression.

Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 % der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten stärkerer Beeinträchtigung und damit geringerer Lebensqualität. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert.

Die 6 Fragen des MDASI-THY für Lebensqualität sind gemäß Gning et al. validiert (Gning et al. 2009). Auch die deutsche Übersetzung der Fragen des MDASI-THY ist validiert (MD Anderson Cancer Center 2014).

Aufgrund der insbesondere im Vergleichsarm sehr geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse für Beeinträchtigung im alltäglichen Leben („Interference items") deskriptiv dargestellt.

Verträglichkeit

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2020). Unerwünschte Ereignisse sollten im Rahmen einer Studie generell erfasst werden (EMA 1998). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt und zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (IQWiG 2020). 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 EXAM-Studie (XL184-301) und der EXAMINER-Studie (XL184-401) neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und zum Datenschnitt 15. Juni 2011 und 28. August 2014 (finale Analyse) für EXAM und zum 15. Juli 2020 für EXAMINER analysiert:

1. Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)

2. Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE). Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

    - Führte zum Tod

- War unmittelbar lebensbedrohlich
- Führte zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung
- Führte zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen durchzuführen
- War eine angeborene Anomalie oder 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

3. Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3)
4. Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten
5. Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (nur für die EXAM-Studie)
6. Zeit bis zu UE von besonderem Interesse (nur für die EXAM-Studie):
    - Nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3
    - Venenthrombose
    - Gastrointestinale Perforation
    - Gastrointestinale Fistel
    - Intra-abdominal- oder Beckenabszess
    - Arterielle Thrombose
    - Abszess
    - nicht-gastrointestinale Fistel
    - Osteonekrose
    - Hepatozelluläre Toxizität
    - Pankreatitis

7. Zeit bis zu UE von besonderem Interesse und Zeit bis zu überwachenden Ereignissen ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (UE, SUE und UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (nur für die EXAMINER-Studie):

    - Abdominalschmerz
    - Obstipation
    - Appetit vermindert
    - Diarrhö
    - Dysgeusie
    - Ermüdung
    - Änderungen der Haarfarbe
    - Übelkeit
    - Mundschmerzen
    - Orale Stomatitis/Mukositis
    - Ausschlag
    - Gewicht erniedrigt
    - Abszess
    - Arterielle thromboembolische Ereignisse
    - Fistel
    - Gastrointestinale Perforation
    - Blutung
    - Lebertoxizität
    - Hypertonie
    - Intra-abdominal- oder Beckenabszess
    - Osteonekrose
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom
    - Proteinurie

- QT verlängert
- Nierenversagen
- Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse
- Wundkomplikationen
- Nicht-gastrointestinale Perforation
- Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Für UE der Kategorien 1, 2, 3 und 4 erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der SOC und PT.

UE, schwerwiegende UE, schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3), UE, die zum Therapieabbruch führen, und UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse (UE, SUE und UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (nur für die EXAMINER-Studie) wurden ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. Deswegen werden sekundäre bösartige Neubildungen nicht dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind in Tabelle 4-G aufgeführt.

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

SOC	PT
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	• Progression maligner Neubildungen • Krebsschmerzen • Blutung des Tumors • Metastasen • Metastasen im Zentralnervensystem • Wirbelsäulenmetastasen • infizierte Neubildung • Meningeome • Knochenmetastasen • Neubildung in der Schilddrüse • Medulläres Schilddrüsenkarzinom • Schilddrüsenmetastasen • Nierenzellkarzinom • Leberzellkarzinom • Tumorschmerzen • Bösartige Neubildung in der Lunge • Plasmazell-Myelom
PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse	

Operationalisierungen der Endpunkte

Soweit möglich werden zu den patientenrelevanten Endpunkten 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 dichotome Endpunkte 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. Für die Gesamtpopulation werden adjustierte Schätzer verwendet, für Subgruppenanalysen (für den RET-M918T-Mutationsstaus) werden nicht-adjustierte Schätzer herangezogen.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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[7] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[8, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), 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).

[6] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[7] 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.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom“ erfolgte anhand der Ergebnisse der beiden RCT EXAM (XL184-301) und EXAMINER (XL184-401). Da in diesen Studien unterschiedliche Vergleichsinterventionen verwendet wurden, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden.

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.

Für den Endpunkt PFS wurden im Studienbericht verschiedene Sensitivitätsanalysen gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

- Die PFS-2 Sensitivitätsanalyse diente zu Korrektur eines möglichen Bestimmungsbias zwischen den Behandlungsarmen in den Follow-up Untersuchungen. Dabei wurde das Datum für die Beurteilung der radiographischen Progression durch das IRC als der geplante Termin zur Beurteilung des Tumors oder der nächste geplante Termin (für den Fall, dass die eigentliche Tumor-Beurteilung zwischen den beiden geplanten Terminen stattfand) definiert, anstatt des Datums, an dem die Progression dokumentiert wurde.

- Die PFS-3 Analyse basiert auf der durch den Prüfarzt festgestellten radiographischen Progression.

- In der PFS-4 Analyse wurde als Ereignis das Ereignis definiert, welches eher auftrat: durch den Prüfarzt festgestellte radiographische Progression, Tod aufgrund jeglicher Ursache, klinische Verschlechterung oder der Beginn einer anschließenden Antikrebs-Therapie.

Des Weiteren wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben *ad hoc* Sensitivitätsanalysen hinsichtlich anschließender Krebstherapien (ja oder nein) durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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 6.0., 9.3.9) erwähnt (IQWiG 2020), 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. Aufgrund der Zulassung von Cabozantinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen weitgehend verzichtet. Aufgrund der Bedeutung des Merkmals RET-M918T-Mutationsstatus in der Zulassung und der Befristungsauflagen des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 die Ergebnisse für dieses Merkmal dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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[13].

[9] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[14, 15, 16]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Er wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[14] 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.
[15] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[16] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
EXAM (XL184-301) (Phase 3)	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2008 bis September 2020	Zwei-armig Arm 1: Cabozantinib 140 mg, oral, einmal täglich Arm 2: Placebo, oral, einmal täglich
EXAMINER (XL184-401) (Phase 4)	nein	ja	laufend	Dezember 2014 bis Juni 2021	Zwei-armig Arm 1: Cabozantinib Kapsel 140 mg, oral, einmal täglich, Placebo Tablette, oral, einmal täglich Arm 2: Cabozantinib Tablette 60 mg, oral, einmal täglich, Placebo Kapsel, oral, einmal täglich

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.

Stand der Information der Tabelle 4-1 ist der 06.04.2021.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

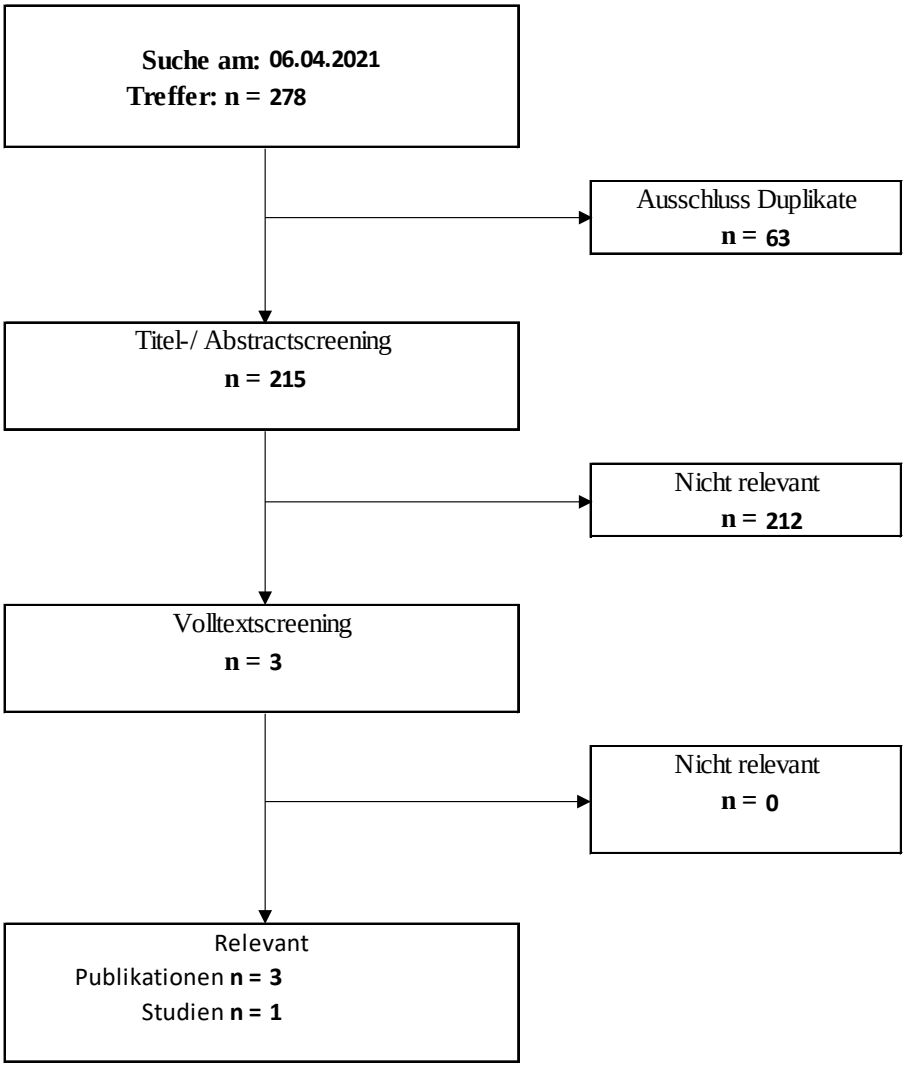


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliographischen Recherche (Cochrane Library, EMBASE und MEDLINE) wurden insgesamt 278 Literaturstellen identifiziert. Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer verblieben 215 Literaturstellen. Nach Erstselektion dieser Literaturstellen anhand der Titel und der Zusammenfassungen verblieben 3 Literaturstellen zur Bewertung im Volltext. Gemäß der Ein-/Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-C) wurden 3 Publikationen eingeschlossen (Elisei et al. 2013; Schlumberger et al. 2017; Sherman et al. 2016). In Abbildung 4-1 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
EXAM (XL184-301) (Phase 3)	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2020)	ja	ja (Elisei et al. 2013; Schlumberger et al. 2017; Sherman et al. 2016)	abgeschlossen
	EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 0000b)			
	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (WHO ICTRP 2020b, 2021a, 2021b, 2021c)			
EXAMINER (XL184-401) (Phase 4)	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2021)	ja	nein	laufend
	EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 0000a)			
	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (WHO ICTRP 2020a)			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 06.04.2021 durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist im Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben. Die detaillierte Suchstrategie und die Selektion der relevanten Treffer sind im Anhang 4-B und Anhang 4-D dokumentiert. Die Suche beim Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 07.04.2021 ergab keine Treffer mit Ergebnisberichten. Die Suche beim Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) am 07.04.2021 ergab keine relevanten Treffer im Zeitraum vom Januar 2016 bis April 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
EXAM (XL184-301)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121) (G-BA 2014a) G-BA Nutzenbewertung (G-BA 2014b) G-BA Tragende Gründe (G-BA 2015)	ja	ja (Elisei et al. 2013; Schlumberger et al. 2017; Sherman et al. 2016)	ja (Clinicaltrials.gov 2020; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2020b, 2021a, 2021b, 2021c)
EXAMINER (XL184-401)	Nicht identifiziert	ja	nein	ja (Clinicaltrials.gov 2021; EU-Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2020a)
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 07.04.2021 durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist im Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
EXAM (XL184-301) (Phase 3)	ja	ja	nein	ja (Exelixis Inc 2012a, 2012b, 2015b)	ja (Clinicaltrials.gov 2020; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2020b, 2021a, 2021b, 2021c)	ja (Elisei et al. 2013; G-BA 2014a, 2014b, 2015; Schlumberger et al. 2017; Sherman et al. 2016)
Aktivkontrolliert (Cabozantinib in anderer Dosierung und Darreichungsform)						
EXAMINER (XL184-401) (Phase 4)	nein	ja	nein	ja (Clinicaltrials.gov 2021; EU-Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2020a)	ja	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
EXAM (XL184-301)	RCT; doppelblind; multizentrisch; placebokontrolliert; 2:1 Randomisierung; Patienten, die Placebo erhielten, durften während der Progression der Krankheit nicht zu einer Cabozantinib-Behandlung wechseln; nach festgestellter Progression konnten die Patienten nach Entblindung auf eine adäquate andere Therapie aber nicht auf Cabozantinib umgestellt werden.	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, das messbar oder nicht messbar ist.	Cabozantinib (n = 219) Placebo (n = 111)	Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; 4-wöchige Behandlungszyklen; alle 12 Wochen nach der Randomisierung radiologische Beurteilung des Tumors bis zu einer festgestellten Progression; Patienten verbleiben solange in der Studie, bis eine Progression festgestellt wird; 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes findet eine Nachbeobachtung statt; alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes werden Informationen, wie der Überlebensstatus im Rahmen der Nachbeobachtung erhoben	06/2008 – 09/2020 Die Studie wurde in 23 Ländern in Europa, Nordamerika, Naher Osten, Südamerika und Asien durchgeführt: Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten, Kanada, Brasilien, Chile, Indien, Israel, Korea, Peru und Russland.	Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Lebensqualität (MDASI), UE und SUE behandlungsbedingte UE und SUE, UE, die zu einer Dosisanpassung, Reduktion der Dosis oder Unterbrechung der Studienmedikation oder einem Abbruch der Studie führten. Weitere Endpunkte: objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), Stabilisierungsrate der Erkrankung (DSR), Dauer der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Krankheitsstabilisation (DDS) Weiterhin die beiden Surrogatendpunkte Veränderungen des Serumspiegels von Calcitonin (CTN) und carzinoembryonales Antigen (CEA)
EXAMINER (XL184-401)	RCT; doppelblind; multizentrisch; placebokontrolliert; Nicht-Unterlegenheitsstudie; 1:1 Randomisierung nach RET-Gen-Mutation M918T Status (positiv, negativ, unbekannt); wobei das Stratum mit unbekanntem M918T-Status sollte maximal 10 % der Gesamtzahl der eingeschlossenen Probanden enthalten und auf Probanden beschränkt sein, bei denen die Sequenzierungsanalyse für	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines medullärem Schilddrüsenkarzinom; 98 % der Probanden hatten ein Tumor-, Knoten- und Metastasenstadium (TNM) von IVc; Etwa 37 % der Probanden hatten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.	Cabozantinib 60-mg Arm (n = 123) Cabozantinib 140-mg Arm (n = 124)	Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; alle 12 Wochen nach der Randomisierung radiologische Beurteilung des Tumors bis zu einer festgestellten Progression; 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikamentes findet eine Nachbeobachtung statt; alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments werden Informationen über den Überlebensstatus und an-	Seit 02/2015 Die Studie wurde in 14 Ländern in Europa, Australien, Nordamerika und Asien durchgeführt: Kroatien, Frankreich, Ungarn, Italien, die Niederlande, Polen, Rumänien, Spanien, Schweden, Australien, Kanada, Israel, Russland und Südkorea.	Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundärer Endpunkt: objektive Ansprechrate (ORR) Weitere patientenrelevante Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib beurteilt durch unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	den RET-Mutations-status fehlschlug.			schließende Krebs-therapie erhoben; Datenschnitt: 15.07.2020.		

CEA: Carzinoembryonales Antigen; CTN: Calzitonin; DDS: Dauer der Krankheitsstabilisierung; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; DSR: Kranheitsstabilisierungs-Rate; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory, n: Anzahl, ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNM: Tumor, Knoten, Metastasen; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Exelixis Inc 2012a, 2015b; Exelixis, Inc. 2021

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

Studie	**Intervention***	**Vergleichsgruppe***	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
EXAM (XL184-301)	140 mg Cabozantinib Kapseln einmal täglich in Form von 20 mg und 80 mg Kapseln	Placebo einmal täglich in Form von 20 mg und 80 mg Kapseln Vor dem Hintergrund einer BSC-Therapie	Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung fand eine Screening-Phase statt. Keine bestimmten Vorbehandlungen erfolgten und keine Run-in-Phase fand statt.
EXAMINER (XL184-401)	60 mg Cabozantinib Tablette einmal täglich in Form von 60 mg und – im Fall von Dosisreduktionen – 20 mg Tabletten; Cabozantinib-angepasste Placebo Kapseln einmal täglich in Form von 80 mg und 20 mg Kapseln.	140 mg Cabozantinib Kapseln einmal täglich in Form von 80 mg und 20 mg Kapseln; Cabozantinib-angepasste Placebo Tabletten einmal täglich in Form von 60 mg und – im Fall von Dosisreduktionen – 20 mg Tabletten.	Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; Keine bestimmten Vorbehandlungen erfolgten.

* Angaben als freie Base

BSC: Best-Supportive-Care

Quelle: Exelixis Inc 2012a, 2015b; Exelixis, Inc. 2021

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	**EXAM (XL184-301)**		**EXAMINER (XL184-401)**	
	Cabozantinib 140 mg N=219	**Placebo N=111**	**Cabozantinib 60 mg N=123**	**Cabozantinib 140 mg N=124**
Alter (in Jahren):				
Mittelwert (Standardabweichung)	54,4 (13,3)	53,8 (13,39)	56,3 (14,13)	57,6 (14,53)
Median (Min-Max)	55,0 (20-86)	55,0 (21-79)	59,0 (20-81)	61,0 (20-82)
Alter nach Kategorie (n (%)) - EXAM			–	–
≤ 65 Jahre	172 (78,5)	86 (77,5)		
≤ 45 Jahre	54 (24,7)	33 (29,7)		
> 45 - ≤ 65 Jahre	118 (53,9)	53 (47,7)		
> 65 Jahre	47 (21,5)	25 (22,5)		
Alter nach Kategorie (n (%)) - EXAMINER	–	–		
< 65 Jahre			85 (69)	78 (63)
< 45 Jahre			26 (21)	25 (20)
≥ 45 - < 65 Jahre			59 (48)	53 (43)
≥ 65 Jahre			38 (31)	46 (37)
Geschlecht (n (%))				
Männer	151 (68,9)	70 (63,1)	90 (73)	74 (60)
Frauen	68 (31,1)	41 (36,9)	33 (27)	50 (40)
Ethnische Zugehörigkeit (n (%))				
Weiß	196 (89,5)	99 (89,2)	92 (75)	102 (82)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (0,9)	1 (0,9)	0	0
Asiatisch	9 (4,1)	6 (5,4)	11 (9)	8 (6)
Andere	5 (2,3)	1 (0,9)	2 (2)	1 (0,8)
Nicht berichtet	7 (3,2)	4 (3,6)	18 (15)	13 (10)

Charakteristika	**EXAM (XL184-301)**		**EXAMINER (XL184-401)**	
	Cabozantinib 140 mg N=219	**Placebo N=111**	**Cabozantinib 60 mg N=123**	**Cabozantinib 140 mg N=124**
Geographische Region (n (%))				
Europa	124 (56,6)	60 (54,1)	75 (61)	75 (60)
Nordamerika	69 (31,5)	33 (29,7)	0	0
Rest der Welt	26 (11,9)	18 (16,2)	48 (39)	49 (40)
Raucherstatus (n (%))				
Nichtraucher	112 (51,1)	74 (66,7)	72 (59)	67 (54)
ehemaliger Raucher	85 (38,8)	34 (30,6)	36 (29)	53 (43)
Raucher	22 (10,0)	3 (2,7)	10 (8)	4 (3)
unbekannt	0	0	5 (4)	0
Gewicht (kg):				
Mittelwert (Standardabweichung)	72,97 (17,937)	74,77 (19,670)	71,1 (15,93)	73,9 (18,34)
Median (Min-Max)	71,45 (30,4-137,9)	73,20 (41,0-135,9)	71 (42-130)	72 (41-134)
Jahre seit Initialdiagnose eines MTC:				
Mittelwert (Standardabweichung)	5,88 (6,370)	7,27 (7,942)	5,6 (6,85)	6,8 (6,53)
Median (Min-Max)	3,59 (0,1-33,7)	4,41 (0,2-48,4)	3,1 (0-35)	4,9 (0-32)
Jahre seit Metastasierung:				
N	218	110	123	124
Mittelwert (Standardabweichung)	3,64 (4,740)	4,64 (5,867)	4,1 (5,42)	5,2 (5,50)
Median (Min-Max)	1,94 (0,0-33,7)	2,04 (0,0-29,2)	2,5 (0-34)	3,4 (0-32)
Erkrankungsstadium (n (%))				
III	0	1 (0,9)	0	0
IVa	4 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,6)	1 (0,8)
IVb	2 (0,9)	1 (0,9)	0	1 (0,8)
IVc	210 (95,9)	105 (94,6)	121 (98)	122 (98)
Unbekannt	3 (1,4)	3 (2,7)	0	0

Charakteristika	**EXAM (XL184-301)**		**EXAMINER (XL184-401)**	
	Cabozantinib 140 mg N=219	**Placebo N=111**	**Cabozantinib 60 mg N=123**	**Cabozantinib 140 mg N=124**
Vorangegangene Thyreoidektomie (n (%))	201 (91,8)	104 (93,7)	–	–
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregime pro Patient N Mittelwert (Standardabweichung) Median (Min - Max)	 85 1,7 (1,07) 1,0 (1 - 6)	 48 1,9 (1,24) 1,0 (1 - 7)	 123 0,8 (0,92) 1,0 (0-4)	 124 0,8 (1,12) 0,0 (0-5)
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC (n (%))	81 (37,0)	47 (42,3)	65 (53)	61 (49)
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren (n (%)) ja nein unbekannt	 44 (20,1) 171 (78,1) 4 (1,8)	 24 (21,6) 86 (77,5) 1 (0,9)	 56 (46) – –	 46 (37) – –
ECOG PS (n (%)) 0 1 2	 123 (56,2) 86 (39,3) 9 (4,1)	 56 (50,5) 44 (39,6) 11 (9,9)	 74 (60) 49 (40) 0	 76 (61) 48 (39) 0
Anzahl Patienten mit messbarer Krankheit (n (%)) Untersucher IRC	 211 (96,3) 208 (95,0)	 107 (96,4) 104 (93,7)	Das Vorliegen einer messbaren Krankheit war Einschlusskriterium der Studie.	
Summe des längsten Durchmessers zu Studienbeginn – IRC (mm) (n (%)) N Mittelwert (Standardabweichung) Median (Min-Max)	 208 116,26 (73,756) 106,15 (10,7-420,2)	 104 103,62 (67,721) 88,80 (10,6-329,5)	 122 (99) 67,20 (12,00-239,3)	 120 (97) 65,45 (13,90-177,5)

Charakteristika	**EXAM (XL184-301)**		**EXAMINER (XL184-401)**	
	Cabozantinib 140 mg N=219	**Placebo N=111**	**Cabozantinib 60 mg N=123**	**Cabozantinib 140 mg N=124**
Vorangegangene Radiotherapie (n (%))			–	–
Ja	110 (50,2)	52 (46,8)		
Nein	109 (49,8)	59 (53,2)		
Knochenmetastasen zur Baseline IRC (n (%))			–	–
ausschließlich Knochen	2 (0,9)	1 (0,9)		
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	110 (50,2)	53 (47,7)		
keine Knochenmetastasen	106 (48,4)	57 (51,4)		
MTC-Unterform (n (%))*			–	–
sporadisch	190 (86,8)	93 (83,8)		
erblich	12 (5,5)	8 (7,2)		
unbekannt	17 (7,8)	10 (9,0)		
RET-Mutationsstatus (n (%))**			–	–
positiv	107 (48,9)	62 (55,9)		
negativ	35 (16,0)	11 (9,9)		
unbekannt	77 (35,2)	38 (34,2)		
RET-M918T-Mutationsstatus (n (%))**				
positiv	81 (37,0)	45 (40,5)	66 (54)	65 (52)
negativ	75 (34,2)	32 (28,8)	50 (41)	51 (41)
unbekannt	63 (28,8)	34 (30,6)	7 (6)	8 (6)
RAS-Mutationsstatus (n (%))***			–	–
positiv	13 (5,9)	3 (2,7)		
negativ	53 (24,2)	16 (14,4)		
unbekannt	153 (69,9)	92 (82,9)		
RET/RAS-Mutationsstatus (n (%))			–	–
negativ-positiv	10 (4,6)	3 (2,7)		

Charakteristika	**EXAM (XL184-301)**		**EXAMINER (XL184-401)**	
	Cabozantinib 140 mg N=219	**Placebo N=111**	**Cabozantinib 60 mg N=123**	**Cabozantinib 140 mg N=124**
negativ-negativ negativ-unbekannt	22 (10,0) 3 (1,4)	8 (7,2) 0		

* Die Angaben zur MTC-Unterform in der Studienpublikation von Elisei et al. 2013 weichen um jeweils einen Patienten in den Kategorien sporadisch 191 (87,2%) vs. 94 (84,7%) und unbekannt: 16 (7,3%) vs. 9 (8,1%) von den Angaben im Studienbericht ab (Elisei et al. 2013; Exelixis Inc 2015b).

** Die Angaben basieren auf einer überarbeiteten Bewertung der genetischen Informationen. Diese weichen von den Angaben im ursprünglichen Studienbericht und der Studienpublikation von Elisei et al. 2013 ab (Elisei et al. 2013; Exelixis Inc 2012a, 2015b).

*** Der RAS-Mutationsstatus in KRAS, NRAS und HRAS wurde bei einer Untergruppe von Patienten untersucht, die einen RET-negativen oder RET-unbekannten Mutationsstatus hatten.

ECOG PS: Eastern Co-operative Oncology Group performance status, IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde), MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, n: Anzahl mit dem entsprechenden Merkmal, RAS: Rat sarcoma, RET: Rearranged during Transfection

Quelle: Exelixis Inc 2012a, 2015b; Exelixis, Inc. 2021

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Für die Nutzenbewertung werden zwei Studien herangezogen. Die EXAM-Studie (XL184-301) ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, die international an 90 Studienzentren durchgeführt wurde (Exelixis Inc 2012a, 2012b, 2015b). Es wurden 330 erwachsene Patienten mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, welches progredient, nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert war, untersucht. Dabei wurden nur Patienten mit einer dokumentierten Tumorprogression in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation bildet aufgrund der genannten Einschlusskriterien insbesondere durch die dokumentierte Tumorprogression sehr genau die zu behandelnde Zielpopulation im klinischen Alltag ab. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Cabozantinib oder Placebo randomisiert. Dabei erfolgte die Randomisierung bei Studieneintritt stratifiziert nach Alter (≤ 65 Jahre bzw. > 65 Jahre) und nach der vorherigen Einnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors (ja bzw. nein). Da für die im Rahmen der Studie rekrutierten Patienten keine spezifische Therapie zur Verfügung stand, erhielten die Patienten in der Kontrollgruppe eine BSC-Therapie, die den Versorgungsalltag in der Praxis dieser Patienten widerspiegelte.

In beiden Behandlungsarmen nahmen alle Patienten eine begleitende Medikation während der Studie ein. Wie in Tabelle 4-9 zu sehen ist, wurden die, begleitend zur Studienmedikation eingenommenen, Medikamente zur Behandlung einer großen Bandbreite von Erkrankungen und Symptomen eingesetzt. Am häufigsten wurden Schilddrüsenhormone eingenommen (92,5 % in der Cabozantinib-Gruppe und 93,6 % in der Placebo-Gruppe). Da die Patienten in der Cabozantinib-Gruppe deutlich länger behandelt wurden als die Patienten in der Placebo-Gruppe, sind die in Tabelle 4-9 dargestellten Anteile jedoch nicht aussagekräftig.

Tabelle 4-9: Übersicht über ausgewählte, begleitend zur Studienmedikation eingenommene Medikamente in der EXAM-Studie in der Safety Population

Therapeutische Klasse	**Cabozantinib n (%) N=214**	**Placebo n (%) N=109**
Arzneimittel gegen Durchfall	139 (65,0)	43 (39,4)
Arzneimittel gegen Erbrechen	62 (29,0)	17 (15,6)
Antihypertensive Medikation	103 (48,1)	27 (24,8)
Bisphosphonate	28 (13,1)	14 (12,8)
Kalzium	112 (52,3)	38 (34,9)
Opiate gegen Schmerzen	103 (48,1)	40 (36,7)
Schilddrüsenhormone	198 (92,5)	102 (93,6)
Vitamin D und Analoga	98 (45,8)	40 (36,7)
n bzw. N: Anzahl Quelle: Exelixis Inc 2012b		

Insgesamt wurden 330 Patienten randomisiert. 219 Patienten wurden der Behandlungsgruppe (Cabozantinib-Arm) und 111 der Kontrollgruppe (Placebo-Arm) zugeordnet (ITT Population). Die Sicherheitspopulation betrug insgesamt 323 Patienten, davon 214 in der Behandlungsgruppe und 109 in der Kontrollgruppe. Die Per Protocol (PP) Population umfasste insgesamt 300 Patienten, die die Studie ohne schwere Protokollverletzungen beendet haben. Die Verteilung dieser Patienten auf Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe war 198 zu 102. Insgesamt haben in der Behandlungsgruppe 198 (90,4 %) Patienten die Therapie beendet und 21 (9,6 %) Patienten fortgeführt, während in der Kontrollgruppe 111 (100 %) Patienten die Therapie beendet und 0 fortgeführt haben (Stand: 28. August 2014). Der Hauptgrund für die Beendigung der Therapie war jeweils ein, vom Prüfarzt festgestelltes, Fortschreiten der Erkrankung (Behandlungsgruppe 52,1 %, Kontrollgruppe 65,8 %). Einen Therapieabbruch wegen des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses, das nicht mit dem Fortschreiten der Krankheit zusammenhängt lag bei 21,9 % in der Behandlungsgruppe und bei 9,0 % in der Kontrollgruppe.

Patienten, die Placebo erhielten, durften nicht zu einer Cabozantinib-Behandlung wechseln. Erst nach Analyse des primären Endpunktes durfte eine Entblindung stattfinden, um so den progredienten Patienten, die Placebo erhielten, eine andere nachfolgende Krebstherapie zu ermöglichen.

Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) untersucht. An dieser Stelle wird noch einmal darauf hingewiesen, dass PFS für sich allein genommen als patientenrelevanter Endpunkt gesehen und nicht zur Validierung des Gesamtüberlebens herangezogen wird. Als patientenrelevanter sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) analysiert.

Als einen explorativen Endpunkt bewertete der Patient („patient-reported outcome“) seine Morbidität und Lebensqualität während der Studie mittels dem MDASI-THY Fragebogen. Dieser Fragebogen besteht aus zwei Teilen: der erste Teil besteht aus Fragen 1 bis 19 und umfasst die Untersuchung der körperlichen Belastungen aufgrund von Symptomen der Erkrankung (Morbidität); im zweiten Teil wird die damit verbundene Auswirkung auf das tägliche Leben (Lebensqualität) untersucht.

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wurden ebenfalls untersucht.

Weiterhin wurden die objektive Ansprechrate (ORR), Stabilisierungsrate der Erkrankung (DSR), Dauer der Krankheitsstabilisation (DDS), Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) und die beiden Surrogatendpunkte Veränderungen des Serumspiegels von Calcitonin (CTN) und carzinoembryonales Antigen (CEA) erhoben.

Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung fand eine Screening-Phase statt (Periode vor der Behandlung). Im Rahmen der Behandlungsperiode erfolgten 4-wöchige Behandlungszyklen mit einer täglichen oralen Dosis von 140 mg Cabozantinib oder Placebo. Die Patienten verblieben jeweils solange in der Behandlungsphase, bis vom Prüfarzt ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde, sofern keine inakzeptable Toxizität festgestellt oder andere gemäß Studienprotokoll festgelegten Kriterien erreicht wurden. Alle 12 Wochen nach der Randomisierung wurde zur Feststellung der Progression eine radiologische Beurteilung des Tumors durchgeführt. Eine Nachbeobachtung erfolgte 30 Tage lang nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes wurden Informationen zum Überlebensstatus im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst.

Die Fallzahlplanung sah insgesamt 315 geeignete Patienten vor, davon 210 in der Behandlungs- und 105 in der Kontrollgruppe. Die geschätzte Rekrutierungsdauer der Patienten war 33 Monate und die geschätzte Gesamtdauer der Studie ca. 66 Monate, um eine ausreichend hohe Anzahl an Todesfällen zur Bestimmung der Gesamtüberlebensrate zu erhalten. Es gab keinen vordefinierten festen Zeitpunkt, zu dem die Studie beendet wurde. Die Behandlungsdauer bestand aus 4-wöchigen Zyklen.

Gemäß den vorliegenden Daten und den zu bestimmenden Zielgrößen, wurden die Methoden der statistischen Analysen adäquat gewählt. Die Analyse der primären Zielgröße (progressionsfreies Überleben) erfolgte mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio. Die primäre Zielgröße wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Analog zum Vorgehen bei der Randomisierung fand eine Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorheriger Einnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors (ja versus nein) statt. Für die Analyse der beiden wichtigsten sekundären Zielgrößen wurde für das Gesamtüberleben (OS) ebenfalls eine Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio durchgeführt und die Kaplan-Meier-Methode eingesetzt und für die objektive Ansprechrate (ORR) wurden Odds-Ratios berechnet.

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht für den primären und die wichtigsten sekundären Zielgrößen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt bzw. geplant: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, ECOG-Status, vorausgehende Antikrebsregime und Radiotherapie, Knochenmetastasen zur Baseline, die Form des MTC, den RET-Mutationsstatus und RET-M918T-Mutationsstatus.

Die Behandlungs- und die Kontrollgruppe waren vergleichbar bezüglich der Patientencharakteristika. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug ca. 54 Jahre und das mediane Alter 55 Jahre. In der Behandlungsgruppe waren 31,1 % der Patienten weiblich und in der Kontrollgruppe 36,9 %. Das durchschnittliche Gewicht in der Behandlungsgruppe betrug 72,97 kg und in der Kontrollgruppe 74,77 kg. Der Anteil der Patienten, der niemals geraucht hat, war mit 51,1 % in der Behandlungsgruppe kleiner als in der Kontrollgruppe mit 66,7 %. Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit waren beide Gruppen annähernd gleich. Am häufigsten wurden weiße Patienten in die Studie eingeschlossen (89,5 % in der Behandlungsgruppe und 89,2 % in der Kontrollgruppe).

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie XL184-301 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Die EXAMINER-Studie (XL184-401) ist eine randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte, multizentrische Phase IV, Nicht-Unterlegenheits-Studie, die international an 45 Studienzentren durchgeführt wurde. Es wurden 247 erwachsene Patienten mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines medullärem Schilddrüsenkarzinom, welches progredient und metastasiert war, untersucht. Dabei wurden nur Patienten mit einer dokumentierten Tumorprogression in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation bildet aufgrund der genannten Einschlusskriterien insbesondere durch die dokumentierte Tumorprogression sehr genau die zu behandelnde Zielpopulation im klinischen Alltag ab. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine einmal tägliche Behandlung mit 60 mg Cabozantinib-Tabletten oder 140 mg Cabozantinib-Kapseln randomisiert. Die Patienten in beiden Gruppen haben entsprechende Placebo-Tabletten oder -Kapseln erhalten, um die Verblindung der Studie aufrechtzuerhalten. Die Randomisierung erfolgte bei Studieneintritt stratifiziert nach RET-M918T-Mutationstatus (positiv, negativ, unbekannt). Das RET-M918T-unbekannte Stratum sollte maximal 10 % der Gesamtzahl der eingeschlossenen Probanden enthalten und auf Probanden beschränkt sein, bei denen die Sequenzierungsanalyse für den RET-Mutationsstatus fehlschlug.

Insgesamt wurden 247 Patienten randomisiert. 123 Patienten wurden der Interventionsgruppe (Cabozantinib 60 mg-Arm) und 124 der Vergleichsgruppe (Cabozantinib 140 mg-Arm) zugeordnet. Alle Patienten haben die Cabozantinib-Behandlung bekommen, so dass die zu behandelnde Population und die Sicherheitspopulation identisch sind. Insgesamt haben 28 (23 %) Patienten in der Interventionsgruppe und 45 (36 %) Patienten in der Vergleichsgruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die nicht mit dem Fortschreiten der Erkrankung zusammenhingen, die Therapie beendet. Davon haben 17 (14 %) Patienten in der Interventionsgruppe und

35 (28 %) Patienten in der Vergleichsgruppe aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen die Therapie beendet.

Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) untersucht. An dieser Stelle wird noch einmal darauf hingewiesen, dass PFS für sich allein genommen als patientenrelevanter Endpunkt gesehen und nicht zur Validierung des Gesamtüberlebens herangezogen wird. Als patientenrelevanter sekundärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechrate (ORR) analysiert. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wurden durch die Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) untersucht.

Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung fand eine Screening-Phase statt (Periode vor der Behandlung). Im Rahmen der Behandlungsperiode wurde Cabozantinib einmal täglich in oralen Dosierungen von 60 mg beziehungsweise 140 mg verabreicht. Die Patienten verblieben jeweils solange in der Behandlungsphase, bis vom Prüfarzt ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde, sofern keine inakzeptablen unerwünschten Ereignisse festgestellt oder andere gemäß Studienprotokoll festgelegten Kriterien erreicht wurden. Alle 12 Wochen nach der Randomisierung wurde zur Feststellung der Progression eine radiologische Beurteilung des Tumors durchgeführt. Eine Nachbeobachtung erfolgte 30 Tage lang nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments wurden Informationen zum Überlebensstatus im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst.

Dreiundfünfzig Prüfärzte an 45 Standorten nahmen 247 Patienten für die Studie auf, davon 123 in die Interventions- und 124 in die Vergleichsgruppe. Die Gesamtstichprobe, die ursprünglich 188 Patienten umfassen sollte, wurde erhöht, um die für die primäre Analyse erforderliche Anzahl von PFS-Ereignissen rechtzeitig zu erreichen.

Gemäß den vorliegenden Daten und den zu bestimmenden Zielgrößen, wurden die Methoden der statistischen Analysen adäquat gewählt. Die Analyse des primären Endpunktes, das progressionsfreie Überleben (PFS), erfolgte mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio. Das PFS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Analog zum Vorgehen bei der Randomisierung fand eine Stratifizierung nach RET-M918T-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt) statt. Wenn die Nullhypothese für die primäre PFS-Analyse verworfen wurde, dann sollte die ORR zwischen den beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests auf dem Signifikanzniveau 0,05 verglichen werden. Wenn eine ausreichende Anzahl von Patienten mit Ansprechen beobachtet wurde, sollte eine Analyse mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode zur Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren erstellt werden. Es wurden Punktschätzungen der ORR für jeden Behandlungsarm, die Differenz der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen und die zugehörigen Konfidenzintervalle bereitgestellt. Die Odds Ratio und ihre Konfidenzintervalle wurden ebenfalls dargestellt. Die 95 % Konfidenzintervalle für die Punktschätzer wurden mit exakten Methoden berechnet. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Differenz der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen und für die Odds Ratio wurden mit asymptotischen Methoden berechnet.

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht nach den folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, ECOG-Status, geographische Region, RET-M918T-Mutationsstatus, vorausgehende systematische Antikrebsregime und Strahlentherapie.

Die Interventions- und die Vergleichsgruppe waren vergleichbar bezüglich der Patientencharakteristika. Das mediane Alter der Patienten betrug 60 Jahre. In der Interventionsgruppe waren 27 % der Patienten weiblich und in der Vergleichsgruppe 40 %. Das mediane Gewicht in der Interventionsgruppe betrug 71 kg und in der Vergleichsgruppe 72 kg. Der Anteil der Patienten, der niemals geraucht hat, war mit 59 % in der Interventionsgruppe größer als in der Vergleichsgruppe mit 54 %. Im Hinblick auf die ethnische Gruppe waren beide Gruppen ähnlich. Am häufigsten wurden weiße Patienten in die Studie eingeschlossen (75 % in der Interventionsgruppe und 82 % in der Vergleichsgruppe). Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie XL184-401 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

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			
EXAM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
EXAMINER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien (EXAM und EXAMINER) als niedrig eingestuft, da es keine Hinweise auf mögliche verzerrende Sachverhalte gibt. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine verdeckte Zuteilung der Personen zu den beiden Behandlungsgruppen, eine Verblindung der Patienten und der behan-

delnden Personen. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene beitragen könnten.

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

Studie	Mortalität		Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS	MDASI-THY, Frage 1-19	MDASI-THY, Frage 20-25	UE
EXAM	ja	ja	ja	ja	ja
EXAMINER	ja	ja	nein	nein	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
EXAM	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (15. Juni 2011 bzw. 28. August 2014) noch gelebt hatten. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (*lost to follow-up*), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde anhand folgender Formel berechnet: Dauer des OS = (Datum des Todes oder der Zensierung – Datum der Randomisierung) + 1. Der Endpunkt Gesamtüberleben war als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Es war vorgesehen, dass die primäre Analyse des Gesamtüberlebens stattfinden sollte, wenn 217 Todesfälle in der ITT-Population festgestellt wurden. Dies war zum primären Datenschnitt für das progressionsfreie Überleben (Datenschnitt: 15. Juni 2011) nicht der Fall, weshalb diese supportiv dargestellt wird. Die erforderliche Zahl an Todesfällen wurde im Jahr 2014 erreicht, die finale Analyse des Gesamtüberlebens wurde mit dem Datenschnitt 28. August 2014 durchgeführt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression für die Behandlungsgruppe als Haupteffekt geschätzt, stratifiziert nach Alter und vorheriger Einnahme von TKI. Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und der zugehörigen p-Werte, medianem Überleben und zugehöriger 95 % Konfidenzintervallen, sowie dem Anteil der Patienten ohne Ereignisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt. RET-M918T-Mutationsstatus: die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich des Effekts des RET-M918T-Mutationsstatus untersucht. Post hoc Sensitivitätsanalysen: um den Effekt anschließender Krebstherapien auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden post hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben, zu diesem Zeitpunkt zensiert.
EXAMINER	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (15. Juli 2020) noch gelebt hatten. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (*lost to follow-up*), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde anhand folgender Formel berechnet: Dauer des OS = (Datum des Todes oder der Zensierung – Datum der Randomisierung) + 1. Der Endpunkt Gesamtüberleben war kein a priori definierter Wirksamkeitsendpunkt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression für die Behandlungsgruppe als Haupteffekt geschätzt, stratifiziert nach RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS). Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und der zugehörigen p-Werte, medianem Überleben und zugehöriger 95 % Konfidenzintervallen, sowie dem Anteil der Patienten ohne Ereignisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	RET-M918T-Mutationsstatus: die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich des Effekts des RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) untersucht.
ITT: Intention to treat, IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); OS: Gesamtüberleben (Overall survival), RET: Rearranged during Transfection; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für beide Studien (EXAM und EXAMINER) als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und – für die EXAM-Studie – keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Endpunktebene beitragen könnten. In der EXAMINER-Studie war der Endpunkt Gesamtüberleben nicht a priori definiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wie auch auf Studienebene ebenfalls als niedrig eingestuft, da der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

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.

In Tabelle 4-14 werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die EXAM-Studie ausführlich dargestellt. In der nachfolgenden Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 sind die Kaplan-Meier Kurven zur Analyse des Gesamtüberlebens dargestellt.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014								
ITT	219	141 (64,4)	26,6 [23,20; 31,61]	111	77 (69,4)	21,1 [16,39; 32,36]	0,2409	0,85 [0,64; 1,12]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011								
ITT	219	66 (30,1)	21,1 [16,59; 28,52]	111	30 (27,0)	n. b. [17,41; n. b.]	0,9304	0,98 [0,63; 1,52]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse vom 28.08.2014 gibt es in der EXAM-Studie einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 26,6 Monaten im Vergleich zu 21,1 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12]). In der supportiven Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 zeigt sich mit einem medianen Überleben von 21,1 Monaten in der Cabozantinib-Gruppe und einem nicht-bestimmbaren medianen Überleben ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (HR [95 % KI]: 0,98 [0,63; 1,52]).

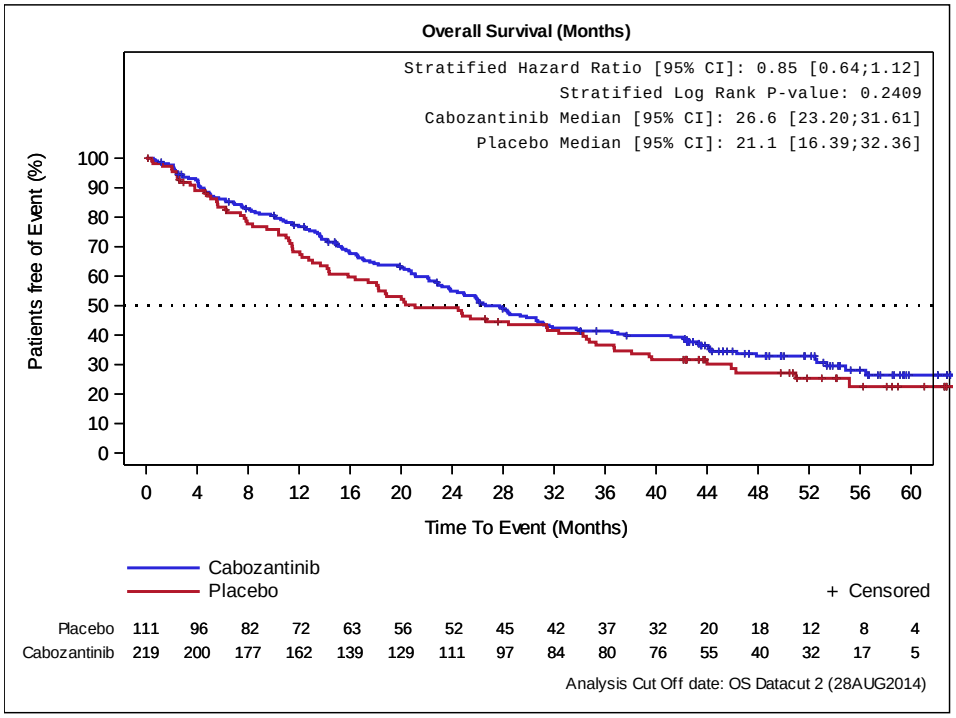


Abbildung 4-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

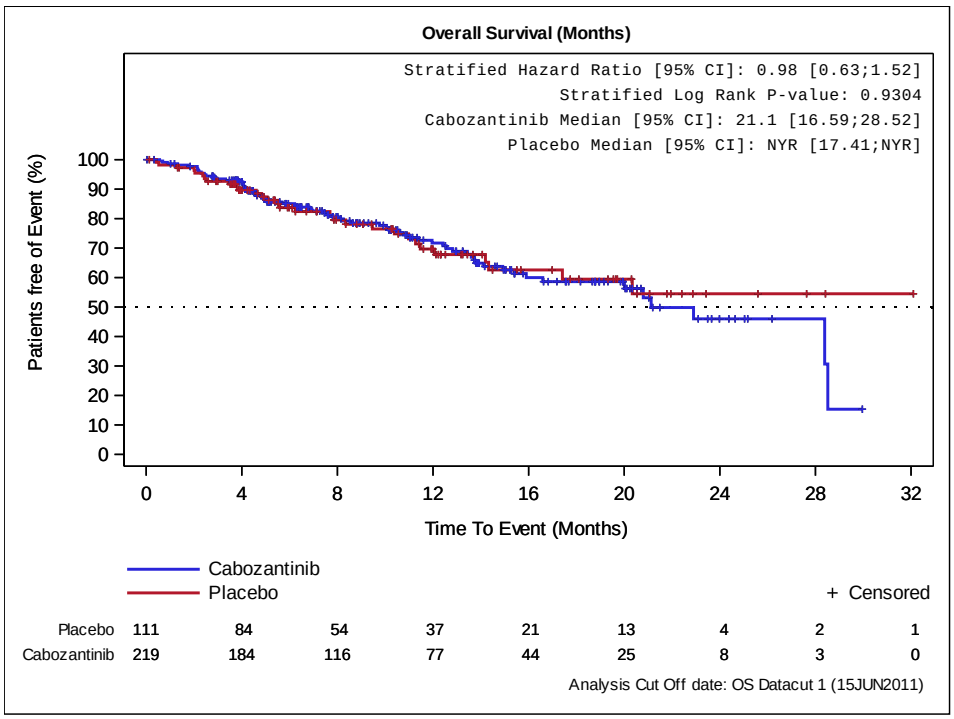


Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum RET-M918T-Mutationsstatus der Studie EXAM dargestellt.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014								
Positiv	81	44 (54,3)	44,3 [29,34; 56,44]	45	32 (71,1)	18,9 [14,19; 35,29]	0,0255	0,60 [0,38; 0,94]
Negativ	75	56 (74,7)	20,2 [14,92; 26,61]	32	24 (75,0)	21,5 [11,47; 38,08]	0,6308	1,12 [0,70; 1,82]
Unbekannt	63	41 (65,1)	26,2 [19,75; 42,35]	34	21 (61,8)	31,4 [12,06; 43,99]	0,7577	0,92 [0,54; 1,56]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell, ohne Stratifizierung.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; RET: Rearranged during Transfection

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (28.08.2014) der EXAM-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutation (positiver RET-M918T-Mutationsstatus) (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.

Die Subgruppen negativer sowie unbekannter RET-M918T-Mutationsstatus zeigen dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAM-Studie für Gesamtüberleben (ITT) finden sich in Abbildung 4-4, Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6.

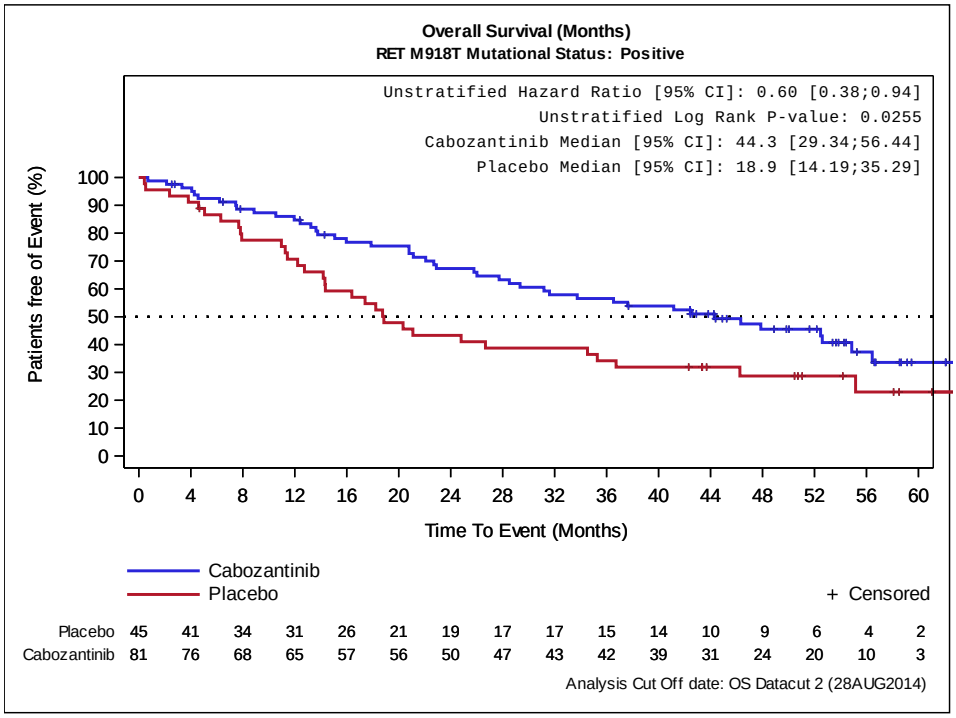


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

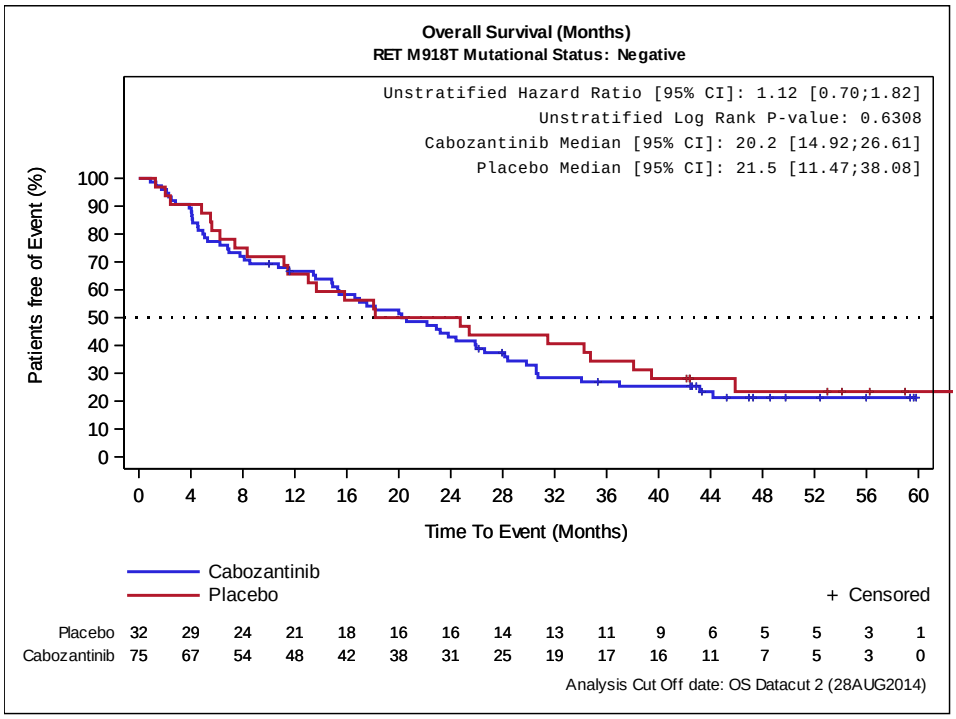


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

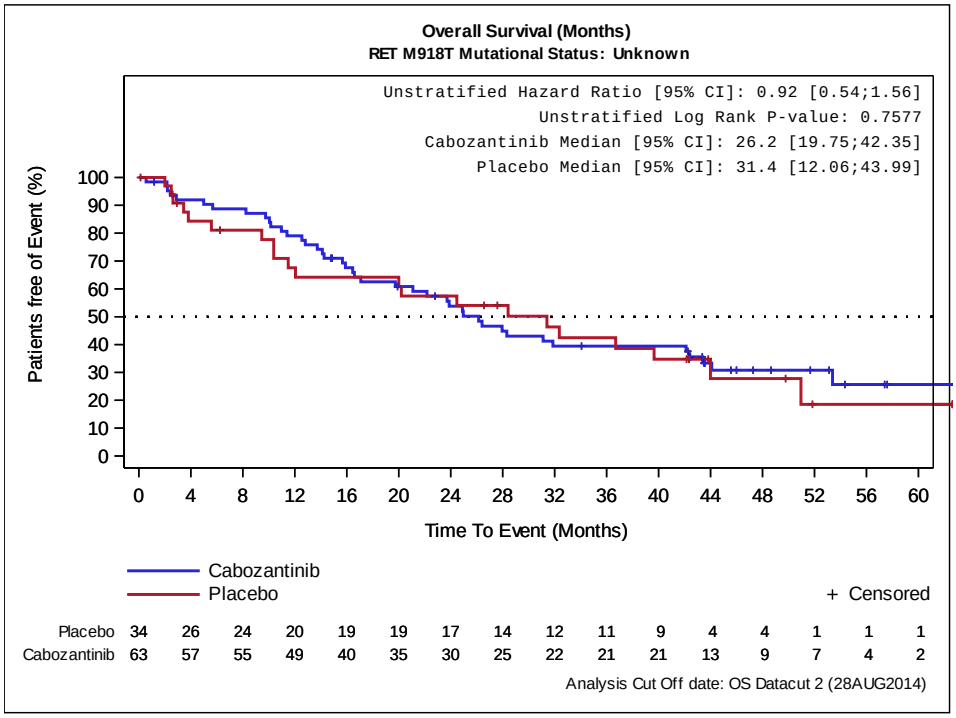


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt anschließender Krebstherapien gerechnet. Dabei wurden Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben, zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Ergebnisse sind gleichgerichtet, jedoch von der Effektstärke stärker ausgeprägt:

Tabelle 4-16: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu anschließende Krebstherapien für Gesamtüberleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014								
ITT [2]	219	97 (44,3)	31,9 [25,89; 54,87]	111	43 (38,7)	17,4 [12,22; 31,41]	0,0179	0,64 [0,44; 0,93]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

[2] zensiert für alle nachfolgenden Antikrebsbehandlungen

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse vom 28.08.2014 zeigt sich für die Sensitivitätsanalyse in Bezug auf den Effekt anschließender Krebstherapien ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 31,9 Monaten im Vergleich zu 17,4 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,64 [0,44; 0,93]). Der Effekt ist gleichgerichtet zur Hauptanalyse und bestätigt den Vorteil von Cabozantinib.

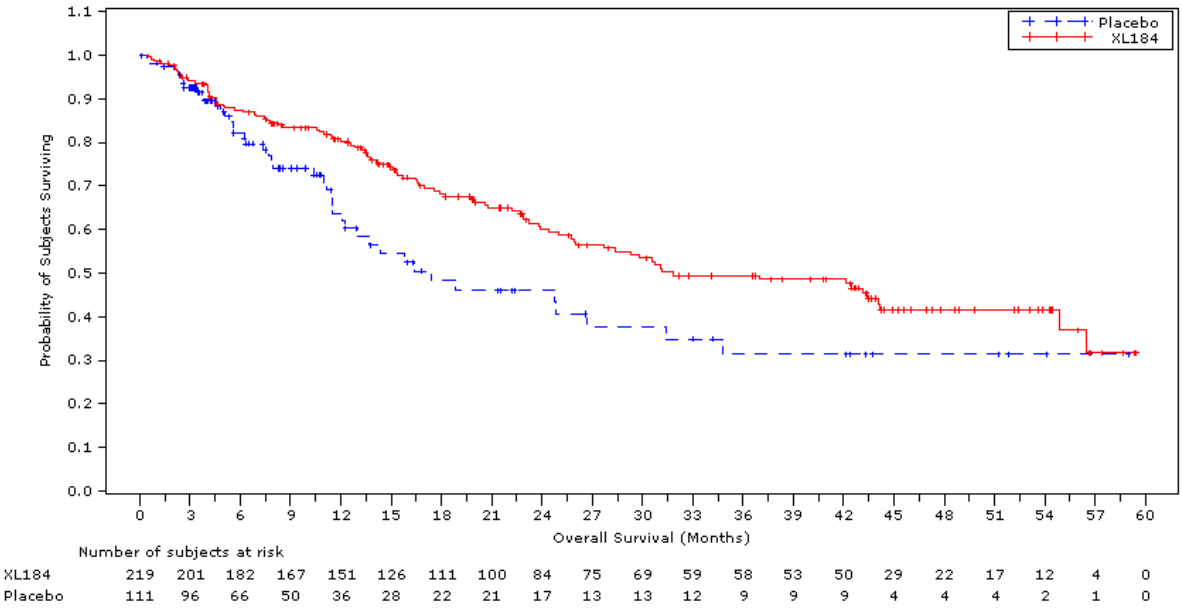


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Sensitivitätsanalyse zu anschließende Krebstherapien für Gesamtüberleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

In Tabelle 4-17 werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die EXAMINER-Studie ausführlich dargestellt. In der nachfolgenden Abbildung 4-8 sind die Kaplan-Meier Kurven zur Analyse des Gesamtüberlebens dargestellt.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020								
ITT	123	59 (48)	29,44 [24,64; 41,63]	124	51 (41)	32,99 [23,59; n. b.]	0,5587	1,12 [0,77; 1,63]

Studie/ Daten-schnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS. ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection								

Zum Zeitpunkt der Analyse vom 15.07.2020 gibt es in der EXAMINER-Studie einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Nachteil der Cabozantinib 60 mg Tabletten mit einem medianen Überleben von 29,44 Monaten im Vergleich zu 32,99 Monaten bei Cabozantinib 140 mg Kapseln (HR [95 % KI]: 1,12 [0,77; 1,63]).

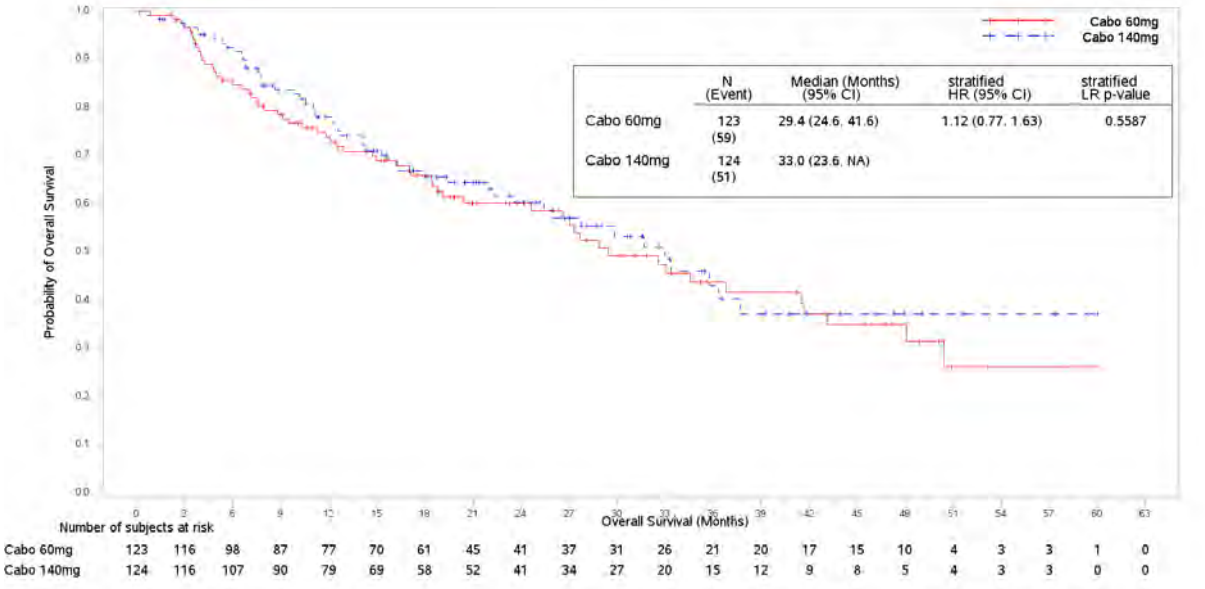


Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) der Studie EXAMINER dargestellt.

Tabelle 4-18: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020								
Positiv	66	29 (44)	27,04 [19,12; 43,10]	65	27 (42)	32,99 [16,33; n. b.]	0,7940	1,07 [0,63; 1,81]
Negativ	50	25 (50)	29,44 [14,69; n. b.]	51	21 (41)	33,38 [22,37; n. b.]	0,6127	1,16 [0,65; 2,09]
Unbekannt	7	5 (71)	32,56 [4,01; 48,07]	8	3 (38)	21,91 [7,75; n. b.]	0,7876	1,22 [0,29; 5,23]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell, ohne Stratifizierung.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar, RET: Rearranged during Transfection

Zum Zeitpunkt der Analyse (15.07.2020) der EXAMINER-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutation (IxRS) wie auch die Analyse der Gesamtpopulation einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Nachteil der Cabozantinib 60 mg Tabletten gegenüber Cabozantinib 140 mg Kapseln (Positiv: HR [95 % KI]: 1,07 [0,63; 1,81], negativ: HR [95 % KI]: 1,16 [0,65; 2,09], unbekannt: HR [95 % KI]: 1,22 [0,29; 5,23]).

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) der EXAMINER-Studie für Gesamtüberleben (ITT) finden sich in den folgenden Abbildungen.

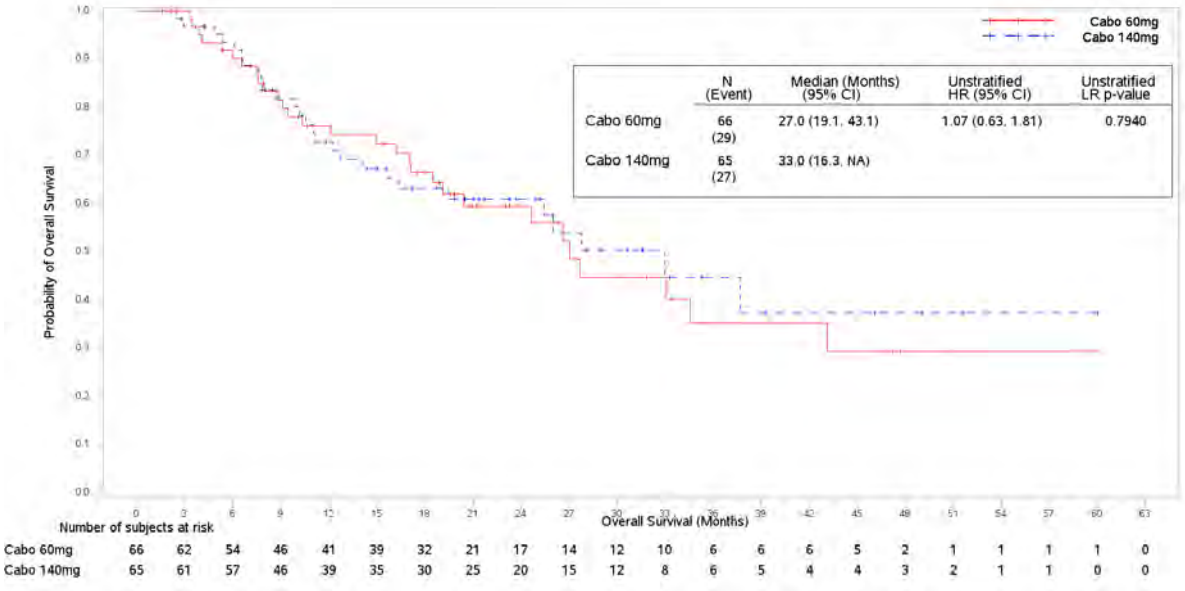


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

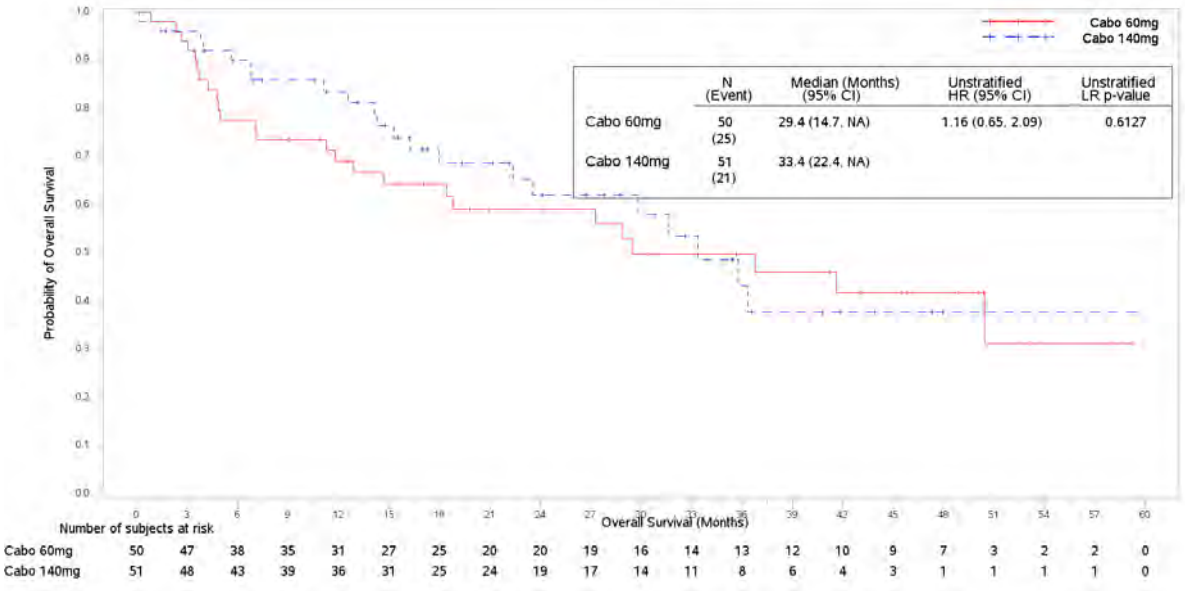


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

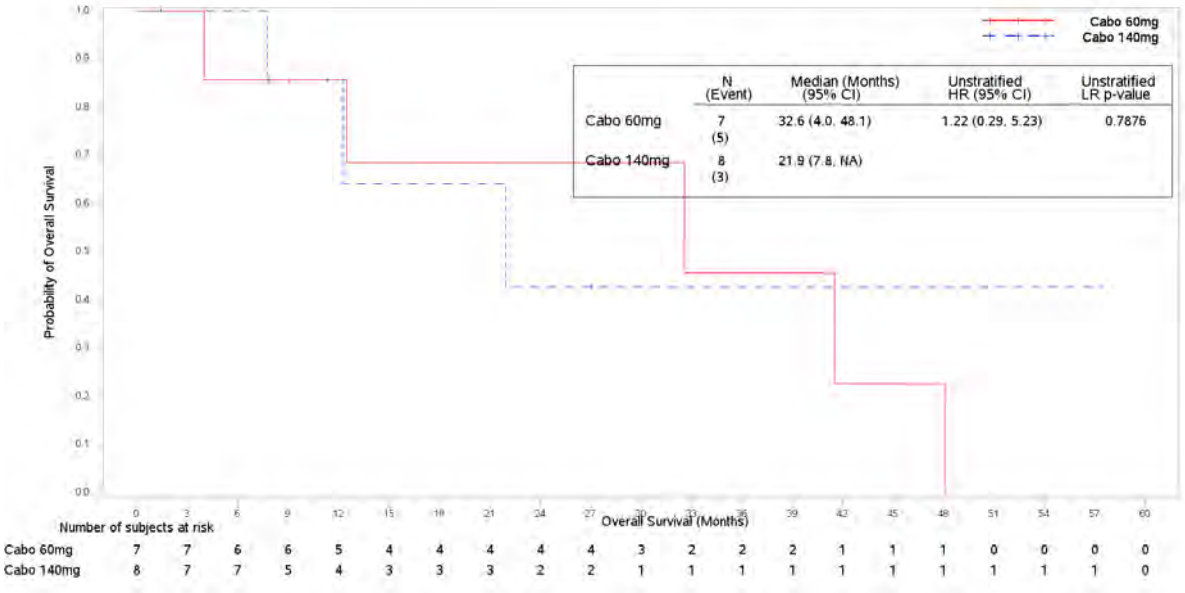


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Gesamtüberleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

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.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom“ erfolgte anhand der Ergebnisse der beiden RCT EXAM (XL184-301) und EXAMINER (XL184-401). Da in diesen Studien unterschiedliche Vergleichsinterventionen verwendet wurden, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

In beide Studien waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien XL184-301 und XL184-401 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
EXAM	Das Therapieziel „Progressionsfreies Überleben" (PFS) ist definiert als die Zeit (in Wochen) von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression. Datenschnitt war das Auftreten des 138. Ereignisses (Primäre Analyse: Datenschnitt 06.04.2011). Supportiv wird die post-hoc Analyse (Datenschnitt: 15.06.2011) dargestellt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten Response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) Kriterien durch das verblindete, unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC). Die primäre Analyse des PFS wurde mit Patienten der ITT-Population durchgeführt. Der Vollständigkeit halber und um einen direkten Vergleich mit den OS-Daten zu ermöglichen, wird im Folgenden eine Reanalyse des PFS durch die aktuellen genetischen Untergruppen RET und RAS berichtet. Die Klassifikation von RET-M918T-Mutation in der aktualisierten PFS-Analyse gilt für alle Probanden. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorherige Einnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden. Für alle Patienten wurden die Tumoren routinemäßig in den Prüfzentren beurteilt: - Zum Screening wurden die Tumoren durch ein Knochenszintigramm, MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomens anhand mRECIST beurteilt. Lebermetastasen konnten anhand eines Dreiphasen-CT beurteilt werden, wenn ein MRT nicht möglich war. Wurden Läsionen im Knochen-Scan gesehen oder vermutet, wurden eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der entsprechenden Region der Läsion angefertigt. - Nach der Randomisierung wurden alle bekannten Tumor-Läsionen beurteilt. Tumore wurden anhand MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomens alle 12 Wochen (±5 Tage) nach Randomisierung und bis zur Progression der Erkrankung bestimmt und per mRECIST beurteilt. - Fanden sich Knochen-Läsionen beim Screening oder zur Baseline, wurde eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der Knochen-Läsion(en) alle 12 Wochen (±5 Tage) bis zur Progression der Erkrankung gemäß mRECIST angefertigt. Knochen Scans wurden, wenn klinisch indiziert (z. B. Verdacht auf neue Metastasen), nur zur Follow-up Untersuchung durchgeführt. Zur Beurteilung von Läsionen zum Screening und nach der Randomisierung wurden die gleichen radiologischen Methoden angewandt. Eine Zusammenfassung der Radiotherapie, die vor der Screening-Untersuchung stattfand, wurde dem IRC zum Zeitpunkt des Screenings übergeben. Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt der Tumor-Beurteilung alle zur Verfügung stehenden klinischen Informationen wie z. B. Frakturen/Traumata, Infektionen, Zytologie und Pathologie, die einen Einfluss auf die Interpretation der radiographischen Bilder haben können, dokumentiert. RET-M918T-Mutationsstatus: die Ergebnisse Analysen zum PFS wurden hinsichtlich des Effekts des RET-M918T-Mutationsstatus untersucht.
EXAMINER	Das Therapieziel „Progressionsfreies Überleben" (PFS) ist definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression. Datenschnitt war das Auftreten des 150. Ereignisses (Datenschnitt 15.07.2020). Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) Kriterien Version 1.1 durch das verblindete, unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (BIRC). Die primäre Analyse des PFS wurde mit Patienten der ITT-Population durchgeführt. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen RET-M918-Mutationsstatus (IxRS) (postiv, negativ, unbekannt) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden.

Studie	Operationalisierung
	RET-M918T-Mutationsstatus: die Ergebnisse Analysen zum PFS wurden hinsichtlich des Effekts des RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) untersucht.
BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (Blinded independent radiology committee); CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RET: Rearranged during Transfection; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS 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
EXAM	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
EXAMINER	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird für beide Studien (EXAM und EXAMINER) als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Endpunktebene beitragen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wie auch auf Studienebene ebenfalls als niedrig eingestuft, da die Krankheitsprogression anhand der validierten RECIST Kriterien eingeschätzt wurde.

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.

In Tabelle 4-21 werden die Ergebnisse für PFS in der EXAM-Studie ausführlich dargestellt. In der nachfolgenden Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 sind die Kaplan-Meier Kurven zur Analyse des PFS dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Bewertet durch IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Wochen	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Wochen	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Primäre Analyse: Datenschnitt 06.04.2011								
ITT	219	79 (36,1)	48,6 [40,14; 59,71]	111	60 (54,1)	17,4 [12,86; 23,57]	< 0,0001	0,28 [0,19; 0,40]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011								
ITT	219	92 (42,0)	54,0 [47,14; 59,71]	111	67 (60,4)	17,4 [12,86; 23,86]	< 0,0001	0,28 [0,20; 0,39]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).
IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde), ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Zum Zeitpunkt der primären Analyse erlitt ein Anteil von 36,1 % (n = 79) in der Cabozantinib-Gruppe ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod). In der Placebo-Gruppe waren es 54,1 % (n = 60). Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der Cabozantinib-Gruppe 48,6 Wochen (11,2 Monate) und in der Placebo-Gruppe 17,4 Wochen (4,0 Monate). Zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 31,2 Wochen (7,2 Monate). Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Vorteil mit einer HR von 0,28 (95 % KI: 0,19; 0,40; p< 0,0001) und damit eine Risiko Reduktion von 72 % für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 bestätigt den signifikanten Vorteil in der Cabozantinib-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39]; p< 0,0001).

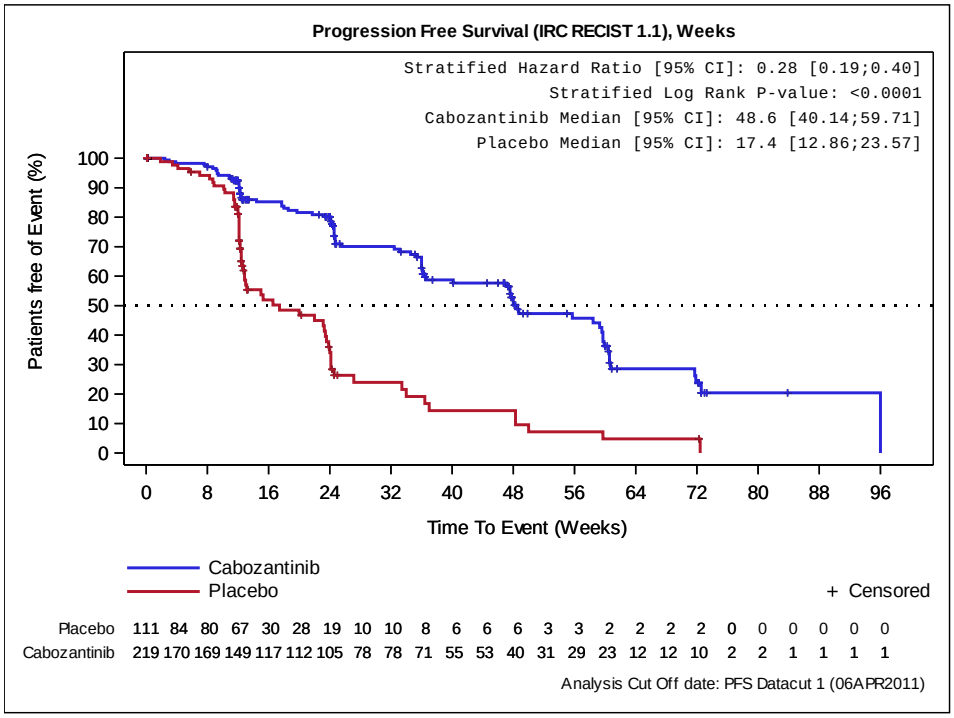


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für PFS (Bewertet durch IRC) (ITT) – Primäre Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie

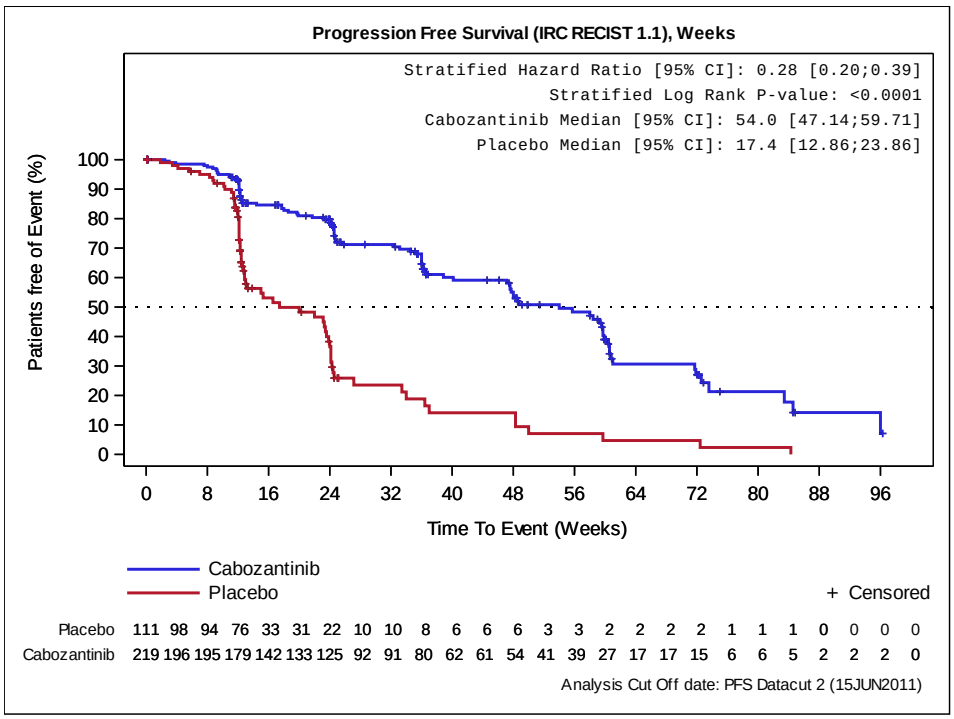


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für PFS (Bewertet durch IRC) (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu RET-M918T-Mutationsstatus der Studie EXAM dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (Bewertet durch IRC) (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Wochen	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Wochen	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
RET-M918T-Mutationsstatus: Primäre Analyse (Datenschnitt 06.04.2011)								
Positiv	81	23 (28,4)	60,6 [48,57; 96,00]	45	29 (64,4)	17,4 [12,71; 24,00]	< 0,0001	0,15 [0,08; 0,28]
Negativ	75	38 (50,7)	24,7 [24,14; 47,14]	32	15 (46,9)	23,6 [13,00; 24,57]	0,1875	0,66 [0,36; 1,22]
Unbekannt	63	18 (28,6)	48,7 [36,14; 60,71]	34	16 (47,1)	12,4 [12,14; 37,00]	0,0002	0,26 [0,13; 0,55]
RET-M918T-Mutationsstatus: Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011)								
Positiv	81	28 (34,6)	60,6 [54,00; 73,57]	45	30 (66,7)	17,4 [12,71; 24,00]	< 0,0001	0,15 [0,09; 0,27]
Negativ	75	42 (56,0)	36,0 [24,14; 58,43]	32	18 (56,3)	23,6 [13,00; 24,43]	0,0840	0,60 [0,34; 1,07]
Unbekannt	63	22 (34,9)	48,7 [36,14; 61,00]	34	19 (55,9)	15,0 [12,14; 37,00]	< 0,0001	0,25 [0,13; 0,49]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell, ohne Stratifizierung.
IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; RET: Rearranged during Transfection

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für RET-M918T-Mutationsstatus zum primären Datenschnitt 06.04.2011 zeigen gleichgerichtete Effekte zur Hauptanalyse und somit einen Vorteil zugunsten der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Bei Patienten mit positivem und unbekanntem Mutationsstatus ist das Ergebnis signifikant. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 bestätigt den Effekt.

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAM-Studie für Progressionsfreies Überleben (ITT) finden sich in den nachfolgenden Abbildungen.

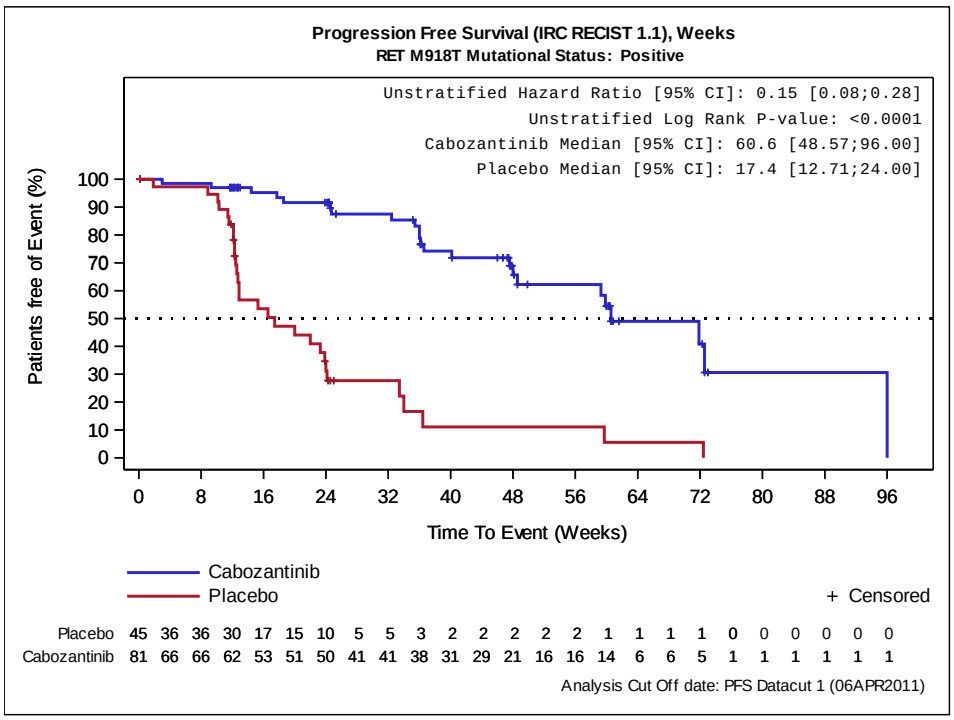


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie

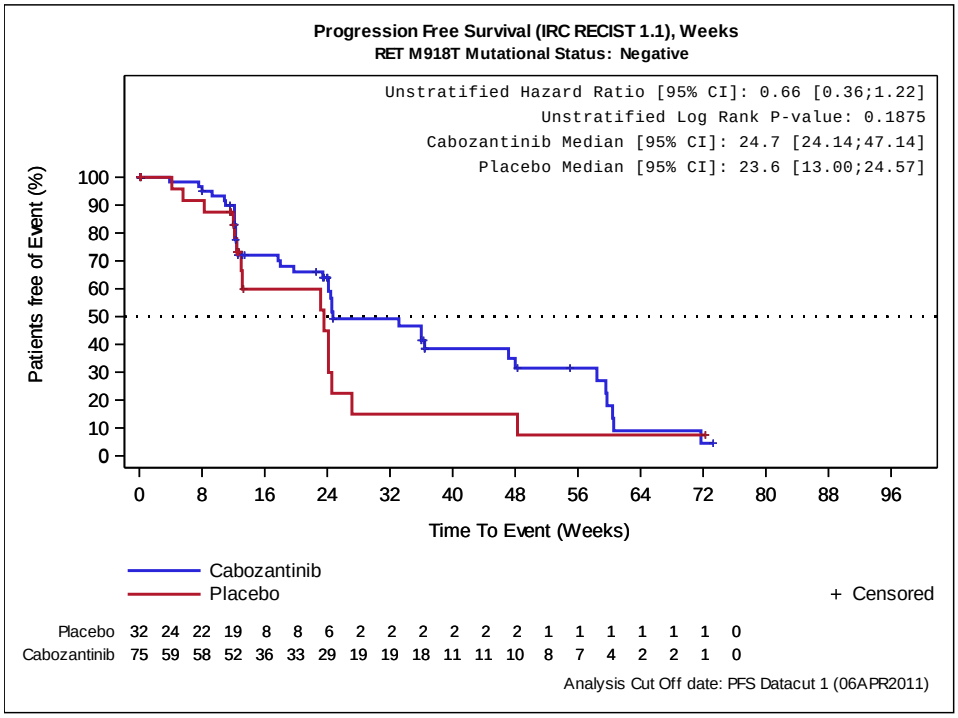


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie

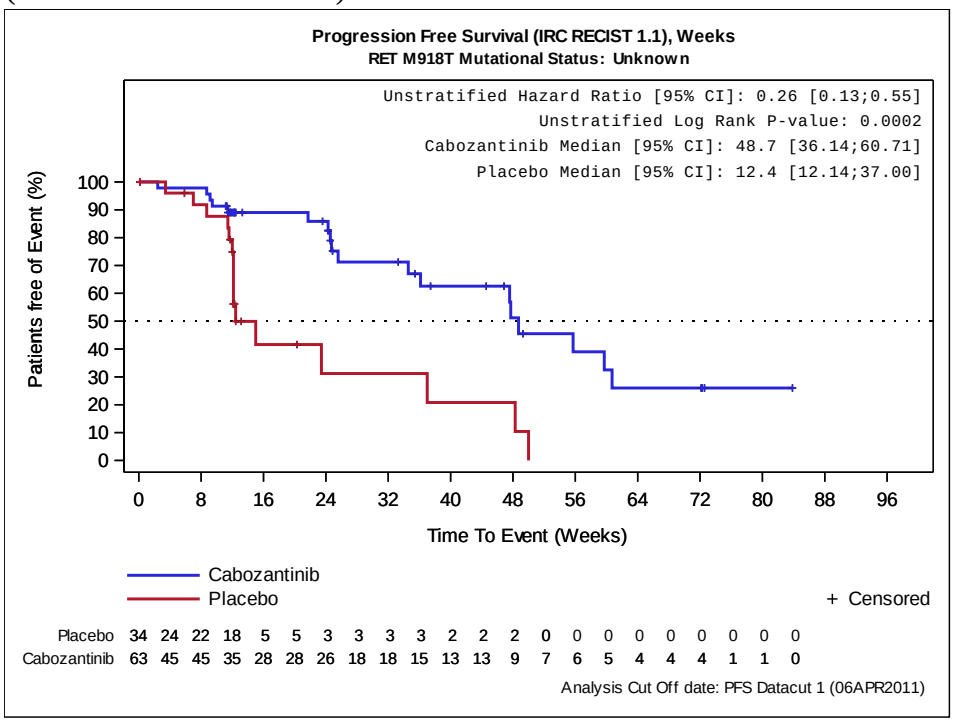


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Finale Analyse (Datenschnitt 06.04.2011) der EXAM-Studie

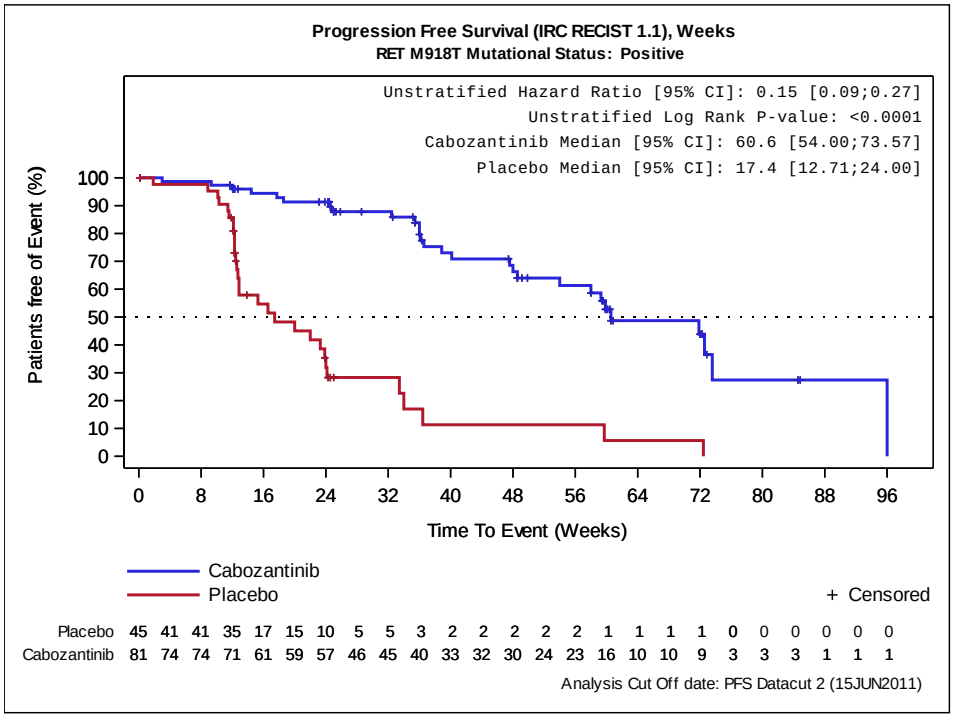


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

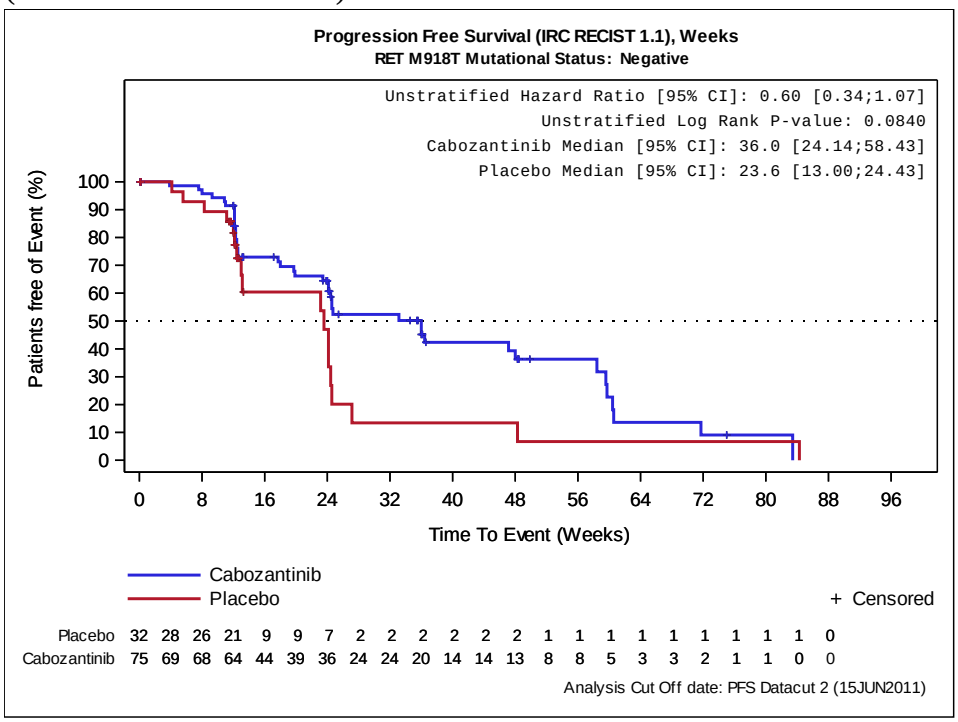


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

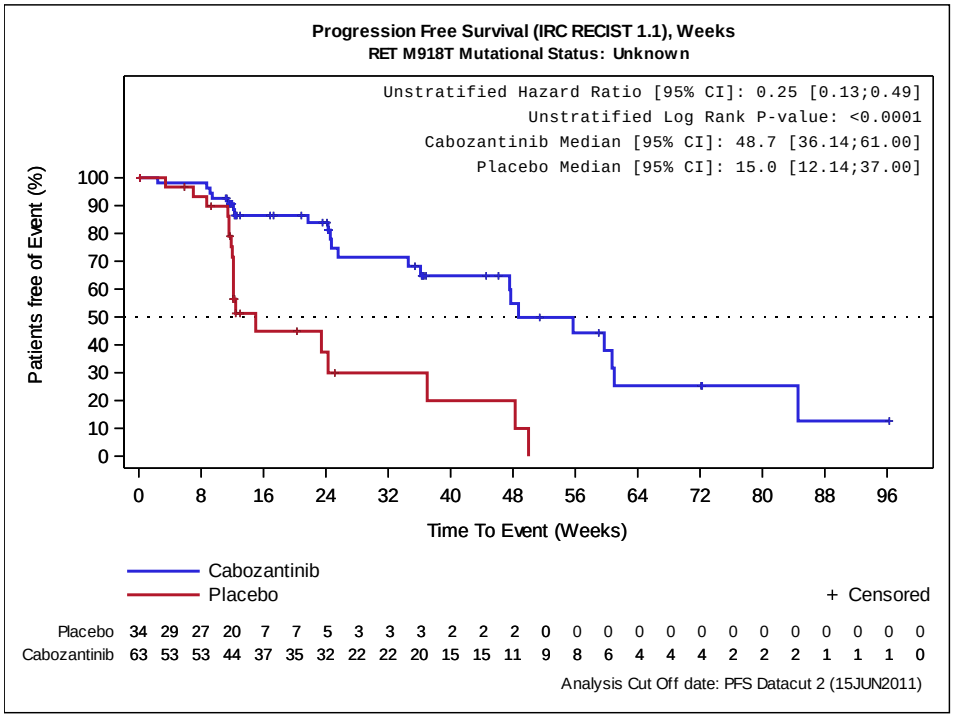


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

In Tabelle 4-17 werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die EXAMINER-Studie ausführlich dargestellt. In der nachfolgenden Abbildung 4-8 sind die Kaplan-Meier Kurven zur Analyse des Gesamtüberlebens dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Daten-schnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020								
ITT	123	83 (67)	11,04 [8,31; 13,63]	124	72 (58)	13,90 [9,00; 16,56]	0,1916	1,24 [0,90; 1,70]
[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS. ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl								

Zum Zeitpunkt der Analyse vom 15.07.2020 gibt es in der EXAMINER-Studie einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Nachteil der Cabozantinib 60 mg Tabletten mit einer medianen Zeit bis zum Ereignis von 11,04 Monaten im Vergleich zu 13,90 Monaten bei Cabozantinib 140 mg Kapseln (HR [95 % KI]: 1,24 [0,90; 1,70]).

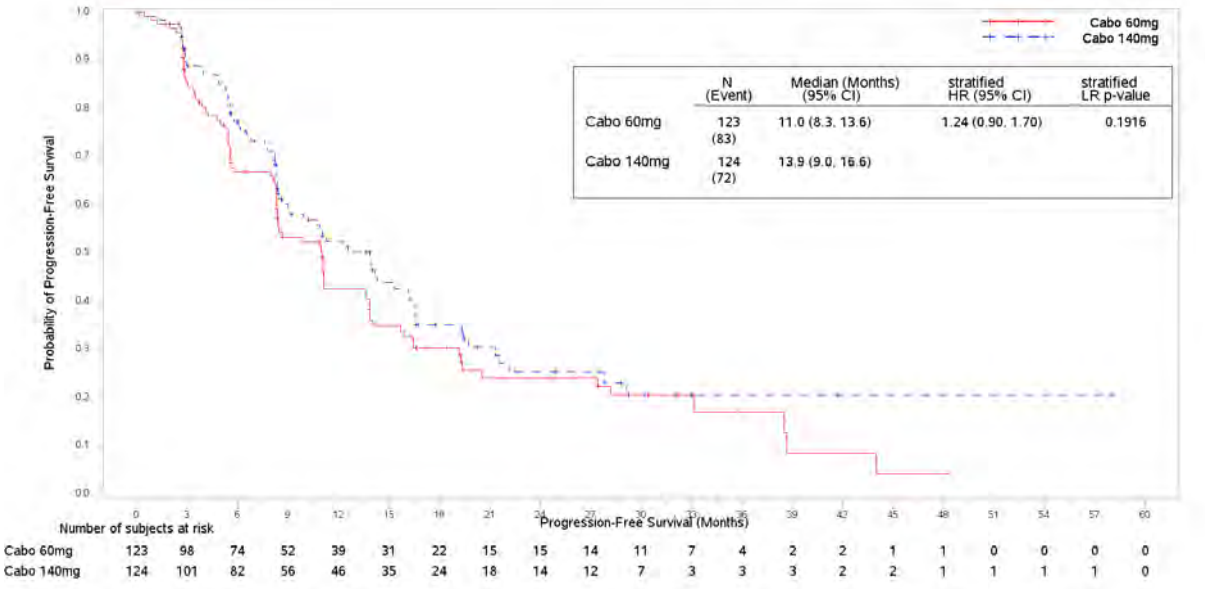


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für PFS (Bewertet durch BIRC) (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) der Studie EXAMINER dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020								
Positiv	66	47 (71)	8,64 [8,25; 13,83]	65	39 (60)	10,71 [8,38; 14,16]	0,1376	1,38 [0,90; 2,12]
Negativ	50	32 (64)	11,07 [5,55; 19,29]	51	28 (55)	16,56 [12,55; 19,71]	0,4410	1,22 [0,73; 2,03]
Unbekannt	7	4 (57)	28,19 [1,97; 28,19]	8	5 (63)	8,21 [2,89; n. b.]	0,1622	0,32 [0,06; 1,66]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell, ohne Stratifizierung.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar, RET: Rearranged during Transfection

Zum Zeitpunkt der Analyse (15.07.2020) der EXAMINER-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutation (IxRS) bei Personen mit bekanntem Mutationsstatus wie auch die Analyse der Gesamtpopulation einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Nachteil der Cabozantinib 60 mg Tabletten gegenüber Cabozantinib 140 mg Kapseln (Positiv: HR [95 % KI]: 1,38 [0,90; 2,12], negativ: HR [95 % KI]: 1,22 [0,73; 2,03], unbekannt: HR [95 % KI]: 0,32 [0,06; 1,66]).

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) der EXAMINER-Studie für Progressionsfreies Überleben (ITT) finden sich in den folgenden Abbildungen.

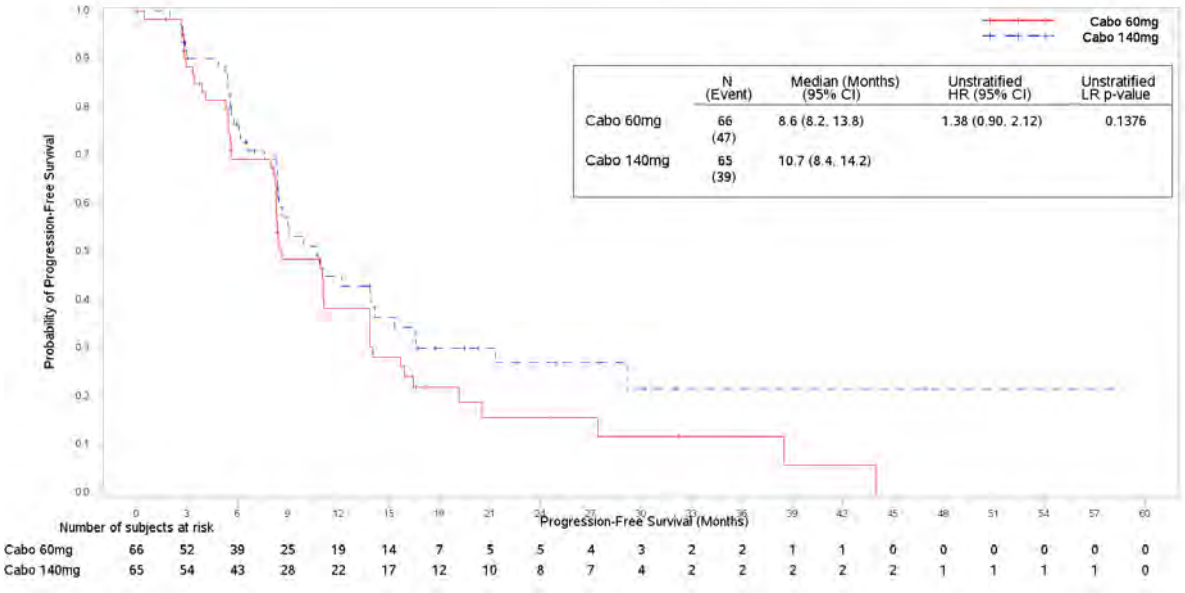


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

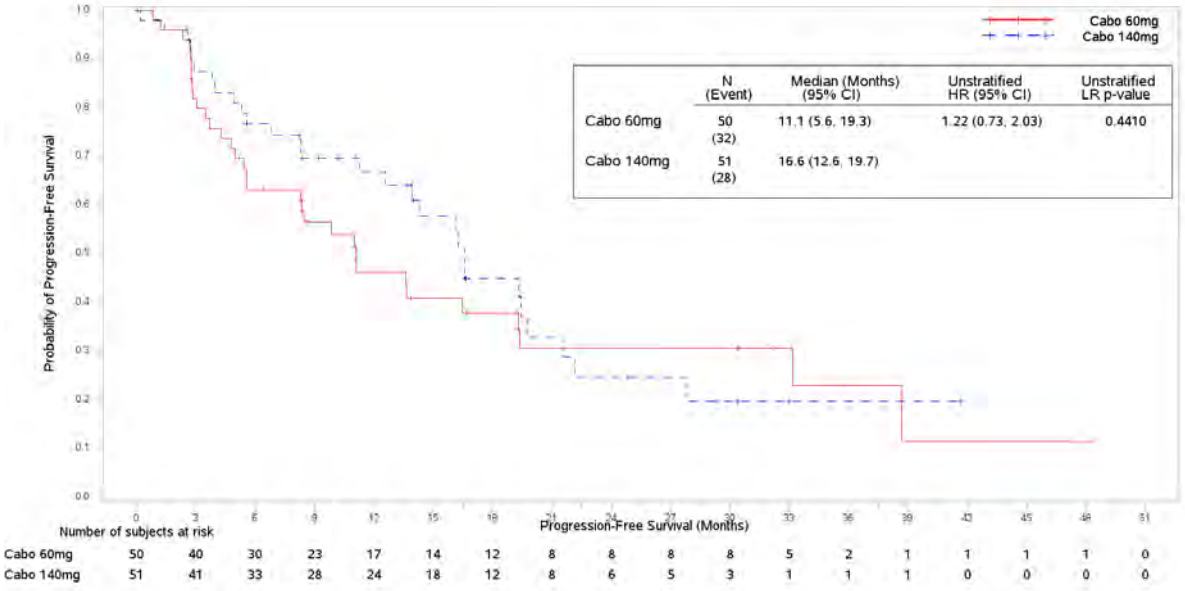


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

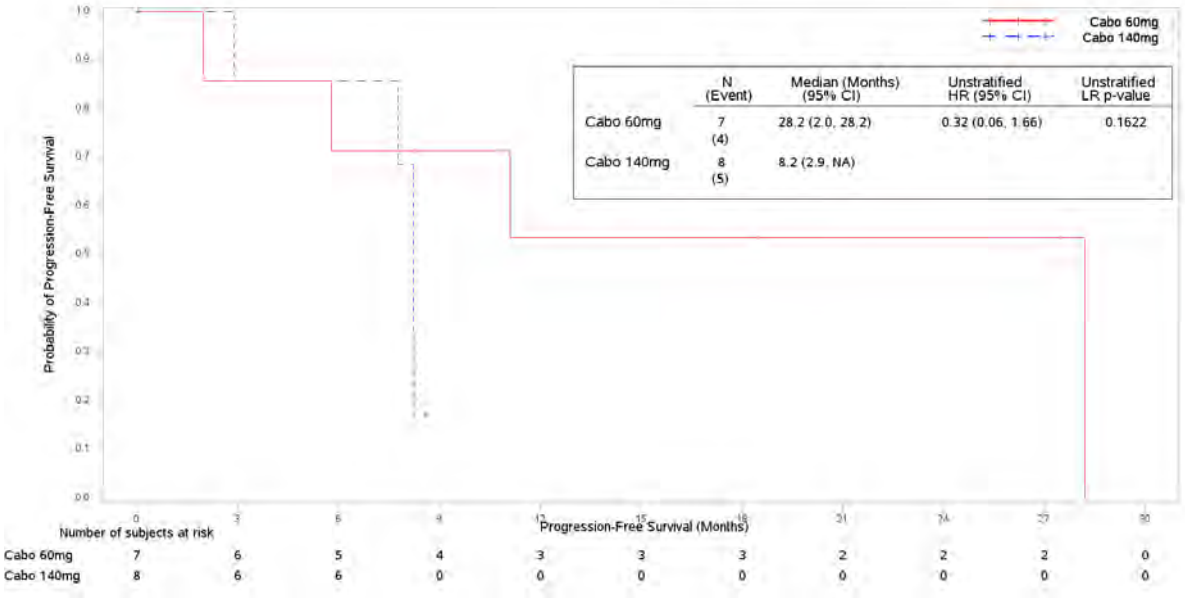


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) für Progressionsfreies Überleben (ITT) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

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.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom“ erfolgte anhand der Ergebnisse der beiden RCT EXAM (XL184-301) und EXAMINER (XL184-401). Da in diesen Studien unterschiedliche Vergleichsinterventionen verwendet wurden, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

In beide Studien waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien XL184-301 und XL184-401 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.3 MDASI-THY-Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von MDASI-THY-Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
EXAM	Das MDASI Schilddrüsen Modul (MDASI-THY) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten ("Patient reported Outcome"). Mit diesem Instrument beurteilt der Patient die Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben. Der MDASI-THY besteht aus zwei Teilen: Symptomskalen und Lebensqualitätsskalen. Beim ersten Teil (Symptomskalen) wird der Schweregrad von 19 Symptomen abgefragt. Davon beziehen sich 13 Fragen auf allgemeine Symptome bei Patienten mit Krebserkrankungen. Sechs Fragen sind spezifisch für Schilddrüsenkrebs. Der Schweregrad der Symptome wird eingeschätzt auf einer Skala von 0 (Symptom ist nicht aufgetreten) bis 10 (Symptom war in der schlimmsten vorstellbaren Ausprägung vorhanden). Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und der geringen Rücklaufquoten werden folgende Subskalen des MDASI-THY-Symptomskalen deskriptiv dargestellt: - Primärer mittlerer Symptomwert („Primary severity score") - Mittelwert der allgemeinen krebsspezifischen Symptome („Core symptoms") - Mittelwert der krankheitsspezifischen Symptome („Thyroid cancer symptoms") - Mittelwert aller 19 Symptom-Fragen („Mean severity score") Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings und alle 12 Wochen (±5 Tage) von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression. Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 % der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert.
EXAMINER	Endpunkt nicht erhoben.
MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI-THY-Symptomskalen 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
EXAM	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
EXAMINER	Endpunkt nicht erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY-Symptomskalen für Morbidität erfolgte auf Basis der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Bei Patienten mit fehlenden Werten wurde keine Imputation verwendet. Da sich die Rücklaufquoten zwischen den Armen unterschieden und insbesondere nach Studienbeginn unter 95 % waren (siehe Tabelle 4-27), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MDASI-THY-Symptomskalen als hoch eingestuft.

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für MDASI-THY-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXAM	Cabozantinib Kapseln				Placebo			
	N	mit Basiswert (%)	mit mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)	mit Basiswert und mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)	N	mit Basiswert (%)	mit mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)	mit Basiswert und mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)
EXAM (Datenschnitt 15.12.2011)								
Primärer mittlerer Symptomwert	217	196 (90,3)	152 (70,0)	131 (60,4)	107	101 (94,4)	46 (43,0)	40 (37,4)
Gesamter mittlerer Symptomwert	217	196 (90,3)	147 (67,7)	126 (58,1)	107	101 (94,4)	46 (43,0)	40 (37,4)
Allgemeine krebs-spezifische Symptome	217	196 (90,3)	152 (70,0)	131 (60,4)	107	101 (94,4)	46 (43,0)	40 (37,4)
Krankheitsspezifische Symptome	217	196 (90,3)	147 (67,7)	126 (58,1)	107	101 (94,4)	46 (43,0)	40 (37,4)

MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module; N: Anzahl

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.

In Tabelle 4-28 werden deskriptiv die Werte zu Studienbeginn und zu späteren Erhebungszeitpunkten der Fragen 1 bis 19 des MDASI-THY Fragebogens als mittlerer Symptomwert („Mean severity score“) zusammengefasst dargestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse des primären mittleren Symptomwerts („Primary severity score“), der Mittelwerte der allgemeinen krebsspezifischen Symptome („Core symptoms“) und der krankheitsspezifischen Symptome („Thyroid cancer symptoms“) dargestellt. Die Analysen erfolgten für Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, zum finalen Datenschnitt am 15.12.2011.

Der primäre mittlere Symptomwert beinhaltet die Skalen Diarrhö, Ermüdung, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Schlaflosigkeit und Vergesslichkeit. Die allgemeinen krebsspezifischen Symptome umfassen Schmerz, Ermüdung, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Kurzatmigkeit, Vergesslichkeit, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Gefühl der Traurigkeit, Erbrechen und Taubheitsgefühl. Die krankheitsspezifischen Symptome umfassen Heiserkeit, Hitzegefühle, Herzrasen, Frösteln, Schluckbeschwerden und Diarrhö.

Tabelle 4-28: Deskriptive Ergebnisse für MDASI-THY-Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie Finale Analyse (Datenschnitt 15.12.2011)

Studie / Endpunkt / Erhebungszeitpunkt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)	N	Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)
EXAM - Finale Analyse (Datenschnitt 15.12.2011)				
Primärer mittlerer Symptomwert				
Studienbeginn	196	3,62 (2,11)	101	3,37 (2,02)
Woche 12	139	3,48 (1,97)	41	2,85 (1,83)
Woche 24	96	3,15 (2,08)	17	2,05 (1,52)
Woche 36	65	3,26 (1,86)	11	2,36 (1,43)
Woche 48	49	3,17 (1,87)	6	2,70 (1,87)
Woche 60	32	3,06 (1,75)	3	1,87 (2,20)
Woche 72	22	2,86 (2,15)	2	2,00 (1,70)
Woche 84	9	4,36 (1,51)	1	2,40 (–)
Woche 96	3	3,60 (1,64)	Keine Daten	
Woche 108	2	4,10 (2,97)	Keine Daten	
Woche 120	1	5,00 (–)	Keine Daten	
Gesamter mittlerer Symptomwert				
Studienbeginn	196	2,93 (1,78)	101	2,53 (1,60)
Woche 12	139	2,85 (1,68)	41	1,94 (1,30)
Woche 24	96	2,41 (1,59)	17	1,39 (1,04)
Woche 36	66	2,33 (1,46)	11	1,70 (1,10)
Woche 48	49	2,44 (1,38)	6	1,59 (0,83)
Woche 60	32	2,43 (1,39)	3	0,95 (1,14)

Studie / Endpunkt / Erhebungszeitpunkt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)	N	Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)
Woche 72	21	1,97 (1,36)	2	1,42 (1,04)
Woche 84	9	3,12 (1,04)	1	1,84 (–)
Woche 96	3	2,56 (0,60)	Keine Daten	
Woche 108	2	2,63 (2,16)	Keine Daten	
Woche 120	1	2,79 (–)	Keine Daten	
Allgemeine krebsspezifische Symptome				
Studienbeginn	196	2,98 (1,97)	101	2,60 (1,70)
Woche 12	139	2,90 (1,88)	41	1,98 (1,36)
Woche 24	96	2,36 (1,68)	17	1,35 (1,02)
Woche 36	66	2,22 (1,55)	11	1,46 (1,02)
Woche 48	49	2,49 (1,55)	6	1,78 (1,03)
Woche 60	32	2,41 (1,43)	3	1,28 (1,75)
Woche 72	22	2,05 (1,41)	2	1,81 (1,90)
Woche 84	9	3,10 (1,05)	1	1,85 (–)
Woche 96	3	2,74 (0,95)	Keine Daten	
Woche 108	2	3,04 (2,67)	Keine Daten	
Woche 120	1	3,15 (–)	Keine Daten	
Krankheitsspezifische Symptome				
Studienbeginn	196	2,83 (1,74)	101	2,37 (1,73)
Woche 12	131	2,70 (1,66)	41	1,85 (1,57)
Woche 24	95	2,48 (1,69)	17	1,48 (1,40)
Woche 36	67	2,55 (1,60)	11	2,23 (1,44)

Studie / Endpunkt / Erhebungszeitpunkt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)	N	Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)
Woche 48	49	2,35 (1,43)	6	1,17 (1,03)
Woche 60	33	2,48 (1,58)	3	0,22 (0,38)
Woche 72	21	1,93 (1,54)	2	0,58 (0,82)
Woche 84	9	3,17 (1,42)	1	1,83 (–)
Woche 96	3	2,17 (1,09)	Keine Daten	
Woche 108	2	1,75 (1,06)	Keine Daten	
Woche 120	1	2,00 (–)	Keine Daten	
MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module; N: Anzahl				

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten und deren starken Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-27) werden die MDASI-THY-Symptomskalen Ergebnisse als nicht bewertbar eingeschätzt und deshalb rein deskriptiv dargestellt. Auf eine Darstellung nach RET-M918-Mutattionsstatus wird verzichtet.

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.

In die Bewertung wurde für diesen Endpunkt nur die Studie XL184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie XL184-301 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.4 MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen

Studie	Operationalisierung
EXAM	Das MDASI Schilddrüsen Modul (MDASI-THY) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten ("Patient reported Outcome"). Mit diesem Instrument beurteilt der Patient die Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben. Der MDASI-THY besteht aus zwei Teilen: Symptomskalen und Lebensqualitätsskalen. Der Schweregrad der Symptome wird eingeschätzt auf einer Skala von 0 (Symptom ist nicht aufgetreten) bis 10 (Symptom war in der schlimmsten vorstellbaren Ausprägung vorhanden). Der zweite Teil (Lebensqualitätsskalen) besteht aus sechs Fragen zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient durch die Symptome in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und der geringen Rücklaufquoten wird die folgende Skala des MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen berichtet: - Mittelwert der Beeinträchtigung im alltäglichen Leben („Interference items") Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings und alle 12 Wochen (±5 Tage) von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression. Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 % der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert.
EXAMINER	Endpunkt nicht erhoben.
MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen 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**
EXAM	niedrig	ja	nein	ja	ja	Hoch
EXAMINER	Endpunkt nicht erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der EXAM-Studie erfolgte die Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen für Lebensqualität auf Basis der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Bei Patienten mit fehlenden Werten wurde keine Imputation verwendet. Da sich die Rücklaufquoten zwischen den Armen unterschieden und insbesondere nach Studienbeginn gering waren (siehe Tabelle 4-31), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen als hoch eingestuft.

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXAM	Cabozantinib Kapseln				Placebo			
	N	mit Basiswert (%)	mit mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)	mit Basiswert und mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)	N	mit Basiswert (%)	mit mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)	mit Basiswert und mindestens einem Post-Baseline-Wert (%)
EXAM (Datenschnitt 15.12.2011)								
Beeinträchtigung im alltäglichen Leben	217	196 (90,3)	147 (67,7)	126 (58,1)	107	101 (94,4)	46 (43,0)	40 (37,4)
MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module; N: Anzahl								

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.

In Tabelle 4-32 werden deskriptiv die Werte zu Studienbeginn und zu späteren Erhebungszeitpunkten der Fragen 20 bis 25 des MDASI-THY Fragebogens als Mittelwert der Beeinträchtigung im alltäglichen Leben („Interference items“) dargestellt. Die Analysen erfolgten für die Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, zum finalen Datenschnitt am 15.12.2011.

Der Mittelwert der Beeinträchtigung im alltäglichen Leben umfasst die Skalen generelle Aktivität, Stimmung, Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Menschen, Gehen und Lebensfreude.

Tabelle 4-32: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse für MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie Finale Analyse (Datenschnitt 15.12.2011)

Studie / Endpunkt / Erhebungszeitpunkt	**Cabozantinib Kapseln**		**Placebo**	
	N	**Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)**	**N**	**Tatsächlicher Wert (Standardabweichung)**
EXAM - Finale Analyse (Datenschnitt 15.12.2011)				
Beeinträchtigung im alltäglichen Leben (6 Fragen)				
Studienbeginn	196	3,58 (2,65)	101	3,38 (2,78)
Woche 12	132	3,46 (2,70)	40	2,53 (2,73)
Woche 24	95	2,87 (2,35)	17	1,72 (2,13)
Woche 36	67	2,72 (2,31)	11	1,86 (2,31)
Woche 48	48	2,74 (2,45)	6	1,39 (1,41)
Woche 60	33	2,53 (2,10)	3	1,86 (3,07)
Woche 72	21	2,48 (2,47)	2	1,83 (2,12)
Woche 84	9	2,70 (1,49)	1	1,17 (–)
Woche 96	3	3,06 (2,22)	Keine Daten	
Woche 108	2	0,83 (1,18)	Keine Daten	
Woche 120	1	4,17 (–)	Keine Daten	
MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module; N: Anzahl				

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten und deren starken Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-31) werden die MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen Ergebnisse als nicht bewertbar eingeschätzt und deshalb rein deskriptiv dargestellt. Auf eine Darstellung nach RET-M918-Mutattionsstatus wird verzichtet.

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.

In die Bewertung wurde für diesen Endpunkt nur die Studie XL184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie XL184-301 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
EXAM	Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Die Sicherheitsanalyse schließt nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein, die als treatment emergent adverse events (TEAE) berichtet wurden. TEAE ist jedes Ereignis, das mit oder nach der Gabe der ersten Dosis Studienmedikation auftrat, oder ein anhaltendes Ereignis, dessen Schweregrad sich mit der ersten Dosis Studienmedikation verschlechterte. Alle TEAE, die mit der ersten Dosis oder 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, wurden erfasst. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) klassifiziert. Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: - Führte zum Tod - War unmittelbar lebensbedrohlich - Führte zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung - Führte zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen durchzuführen - War eine angeborene Anomalie oder 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.

Studie	Operationalisierung
	Die unerwünschten Ereignisse wurden zum finalen Datenschnitt 28.08.2014 und zum supportiven Datenschnitt 15.06.2011 neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt analysiert: - Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE): • Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) • Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) • Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) • Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten • Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte • Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: o Nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 o Venenthrombose o Gastrointestinale Perforation o Gastrointestinale Fistel o Intra-abdominal- oder Beckenabszess o Arterielle Thrombose o Abszess o Nicht-gastrointestinale Fistel o Osteonekrose o Hepatozelluläre Toxizität o Pankreatitis Zusätzlich werden folgende Ereigniszeitanalysen nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA als Systemorganklasse (SOC) und preferred terms (PT) zu beiden Datenschnitten dargestellt: - UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in einem Studienarm aufgetreten sind - Schwere UE (Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind - SUE, die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind - Alle UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 1 % und bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nach SOC/ PT deskriptiv dargestellt. RET-M918T-Mutationsstatus: die Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit wurden hinsichtlich des Effekts des RET-M918T-Mutationsstatus untersucht.
EXAMINER	Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Die Sicherheitsanalyse schließt nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein, die als treatment emergent adverse events (TEAE) berichtet wurden. TEAE ist jedes Ereignis, das mit oder nach der Gabe der ersten Dosis Studienmedikation auftrat, oder ein anhaltendes Ereignis, dessen Schweregrad sich mit der ersten Dosis Studienmedikation verschlechterte. Alle TEAE, die mit der ersten Dosis oder 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, wurden erfasst. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) klassifiziert. Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: - Führte zum Tod - War unmittelbar lebensbedrohlich

Studie	Operationalisierung
	- Führte zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung - Führte zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen durchzuführen - War eine angeborene Anomalie oder 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. Die unerwünschten Ereignisse wurden zum Datenschnitt 15.07.2020 neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt analysiert: - Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE): • Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) • Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) • Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) • Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten - Zeit bis zu UE von besonderem Interesse und Zeit bis zu überwachenden Ereignissen ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (UE, SUE und UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (nur für die EXAMINER-Studie): • Abdominalschmerz • Obstipation • Appetit vermindert • Diarrhö • Dysgeusie • Ermüdung • Änderungen der Haarfarbe • Übelkeit • Mundschmerzen • Orale Stomatitis/Mukositis • Ausschlag • Gewicht erniedrigt • Abszess • Arterielle thromboembolische Ereignisse • Fistel • Gastrointestinale Perforation • Blutung • Lebertoxizität • Hypertonie • Intra-abdominal- oder Beckenabszess • Osteonekrose • Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom • Proteinurie • QT verlängert

Studie	Operationalisierung
	• Nierenversagen • Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse • Wundkomplikationen • Nicht-gastrointestinale Perforation • Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom Zusätzlich werden folgende Ereigniszeitanalysen nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA als Systemorganklasse (SOC) und preferred terms (PT) dargestellt: - UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in einem Studienarm aufgetreten sind - Schwere UE (Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind - SUE, die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind - Alle UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 1 % und bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nach SOC/ PT deskriptiv dargestellt. RET-M918T-Mutationsstatus: die Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit wurden hinsichtlich des Effekts des RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) untersucht.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: Preferred term nach MedDRA; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment emergent adverse events; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial für beide Studien (EXAM und EXAMINER) als niedrig eingestuft. Die Patienten und die Behandler waren verblindet, die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die als adäquate Umsetzung des ITT Prinzips für Sicherheitsendpunkte angesehen wird: In der EXAM-Studie hat die Sicherheits-Population von 97,9 % an der ITT-Population, in der EXAMINER-Studie entspricht die Sicherheits-Population der ITT-Population. Die Berichterstattung war unabhängig. Zu beachten ist, dass die Behandlung mit Cabozantinib mit einer hohen Dosis beginnt und dann je nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen die Dosis auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert wird. Somit ist der größere Schaden bezogen auf die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ein Maß für die individuell anzupassende Dosis des Medikaments. In der EXAM-Studie spiegelt die hohe Zahl von Patienten in der Cabozantinib-Gruppe mit UE, die zur Dosisreduzierung geführt haben, im Vergleich zur Placebo-Gruppe diesen Ansatz wider. Ziel des Regimes ist die individuell angepasste Dosis von Cabozantinib als Balance aus Wirksamkeit und erträglicher Rate an unerwünschten Ereignissen. Da in der EXAMINER-Studie in beiden Armen die Dosis entsprechend des Verträglichkeitsprofils angepasst wird, ist dieser Effekt dort weniger ausgeprägt. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle UE in der EXAM-Studie als hoch und in der EXAMINER-Studie als niedrig 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.

In Tabelle 4-35 werden die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit zur finalen Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) und supportiven Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie (XL184-301) dargestellt. UE, schwerwiegende UE, schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. Die Ergebnisse zu beiden Analysezeitpunkten sind vergleichbar.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven zu diesen Analysen der Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-35: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE	214	214 (100,0)	0,1 [0,07; 0,13]	109	104 (95,4)	0,3 [0,16; 0,49]	< 0,0001	2,28 [1,75; 2,98]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	214	114 (53,3)	18,4 [12,39; 24,87]	109	24 (22,0)	n. e. [18,89; n. e.]	0,0062	1,87 [1,19; 2,95]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	214	189 (88,3)	1,3 [1,05; 1,64]	109	45 (41,3)	16,0 [4,93; n. e.]	< 0,0001	2,75 [1,97; 3,83]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	214	50 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0022	2,71 [1,37; 5,35]
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	214	187 (87,4)	1,0 [0,79; 1,18]	109	24 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	8,25 [5,34; 12,74]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE	214	214 (100,0)	0,1 [0,07; 0,13]	109	103 (94,5)	0,3 [0,16; 0,49]	< 0,0001	2,25 [1,73; 2,93]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	214	90 (42,1)	15,6 [9,89; n. e.]	109	23 (21,1)	n. e. [11,70; n. e.]	0,0044	1,94 [1,22; 3,08]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	214	165 (77,1)	1,4 [1,05; 1,74]	109	43 (39,4)	n. e. [4,67; n. e.]	< 0,0001	2,72 [1,94; 3,82]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0423	2,07 [0,99; 4,31]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	214	185 (86,4)	1,0 [0,79; 1,18]	109	24 (22,0)	n. e. [8,48; n. e.]	< 0,0001	7,99 [5,18; 12,33]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analysen der UE (HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98]; p< 0,0001), schwerwiegenden UE (HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95]; p = 0,0062), schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83]; p< 0,0001), UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35]; p = 0,0022), und UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74]; p< 0,0001), zeigen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 ergab vergleichbare Ergebnisse.

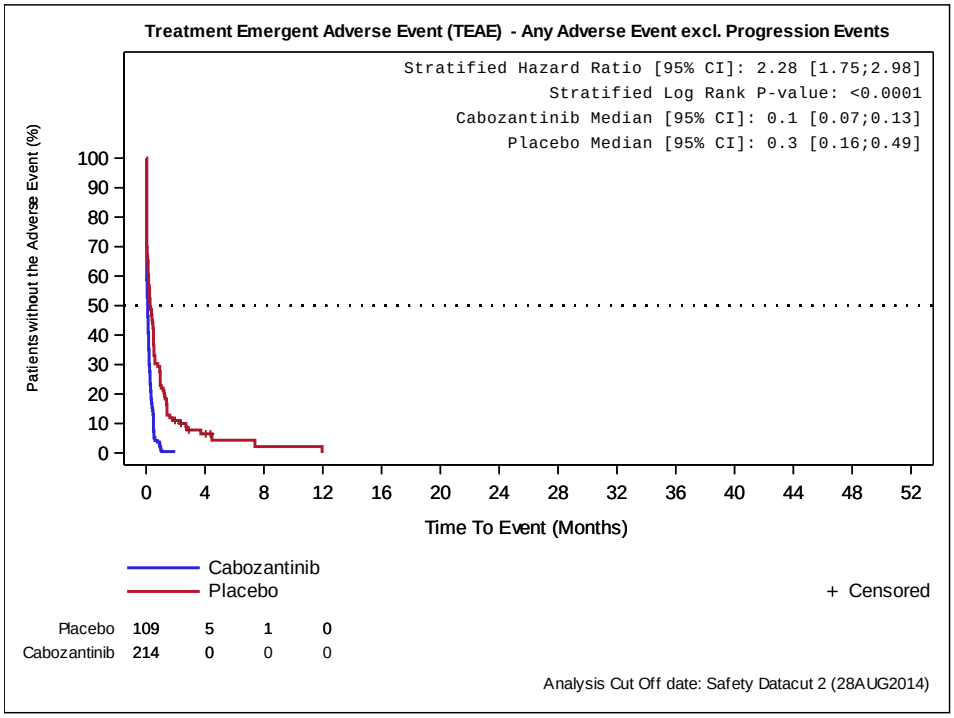


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

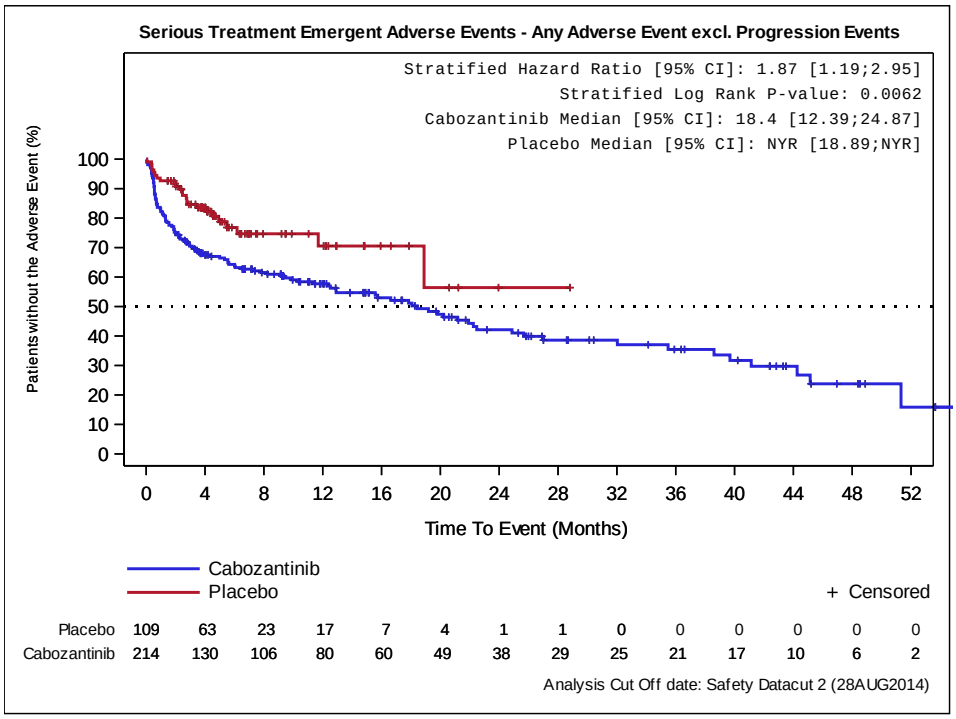


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

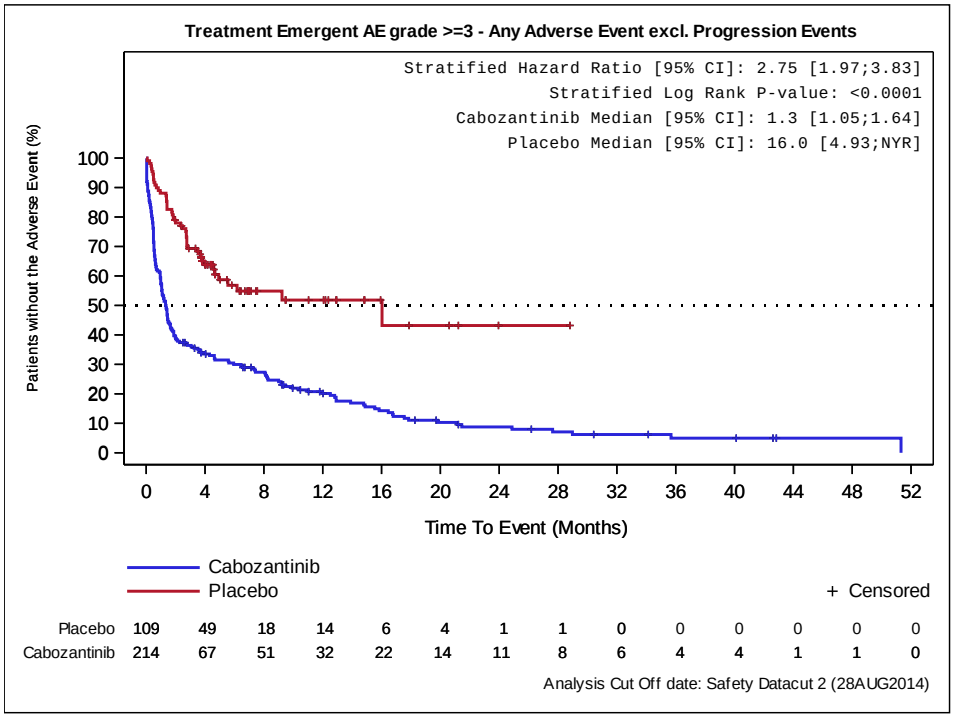


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

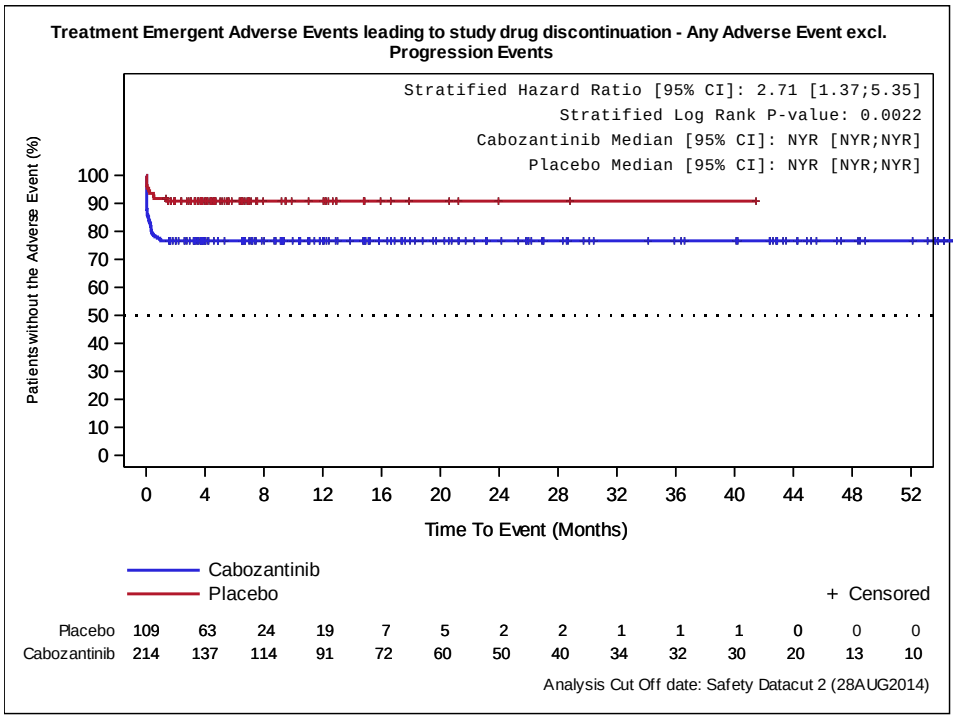


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

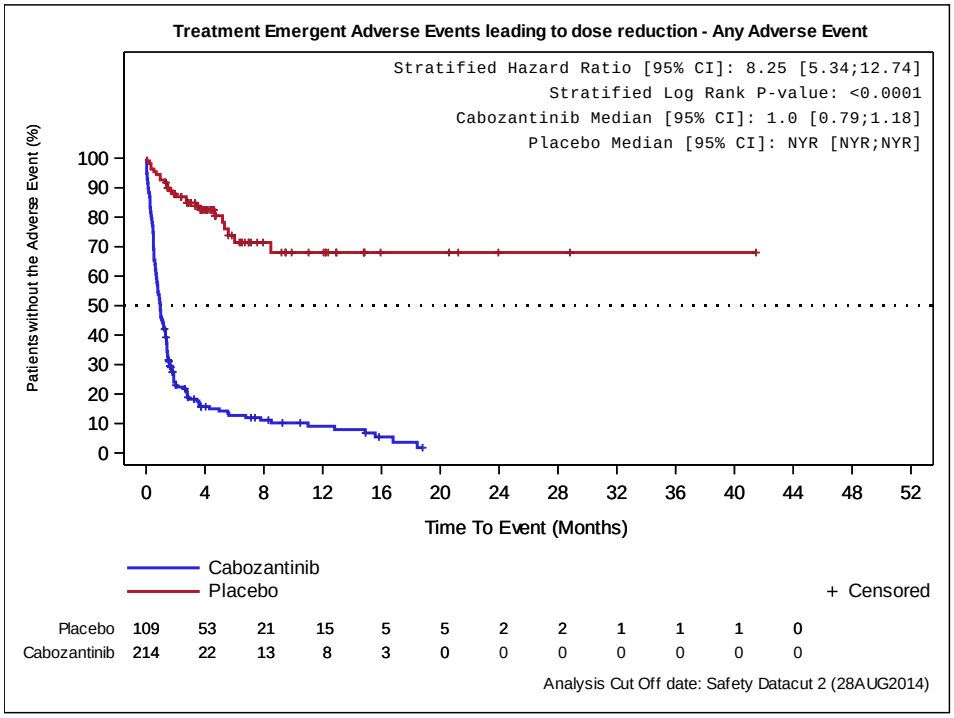


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

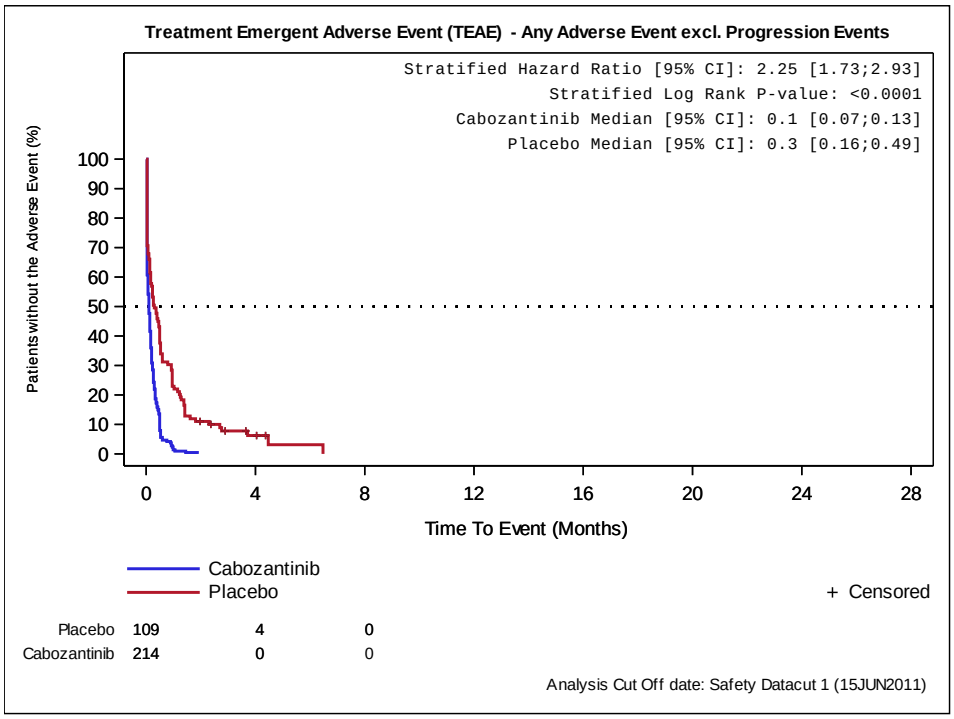


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

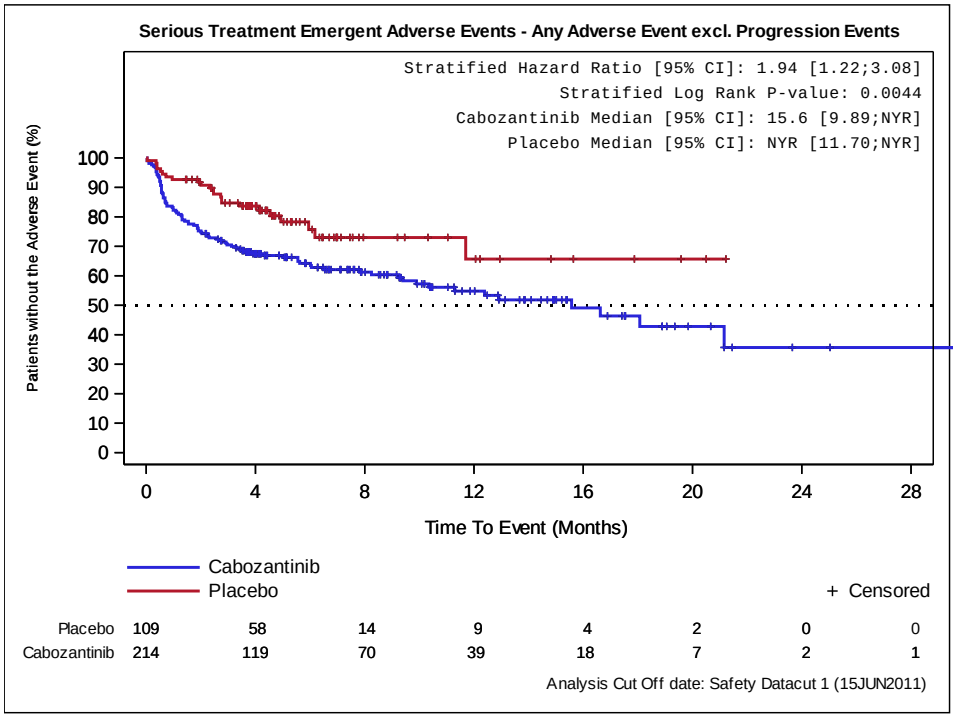


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

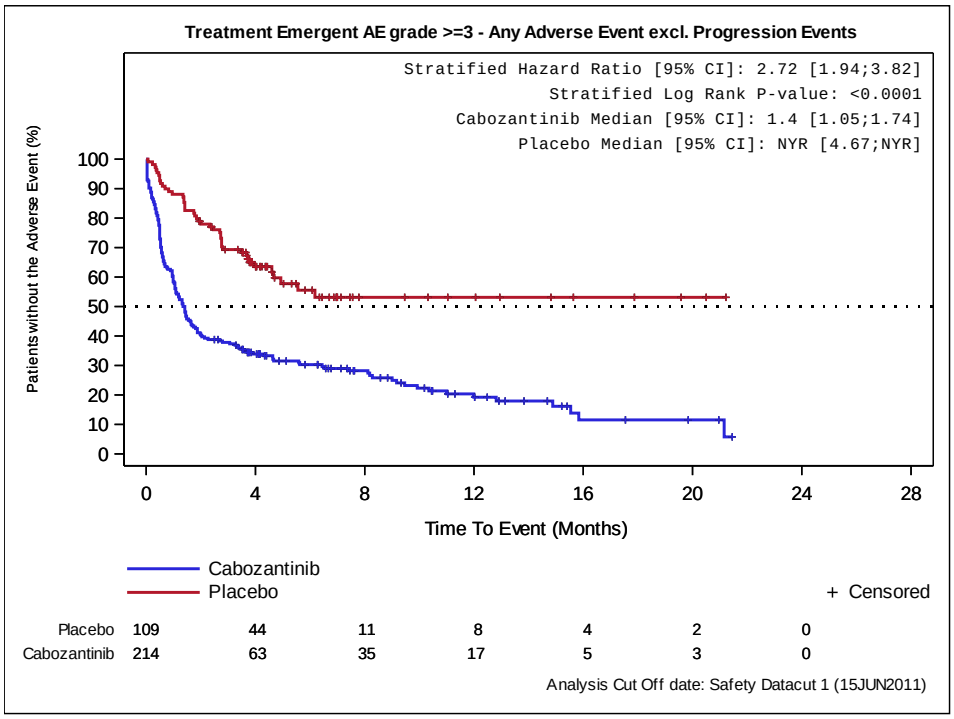


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

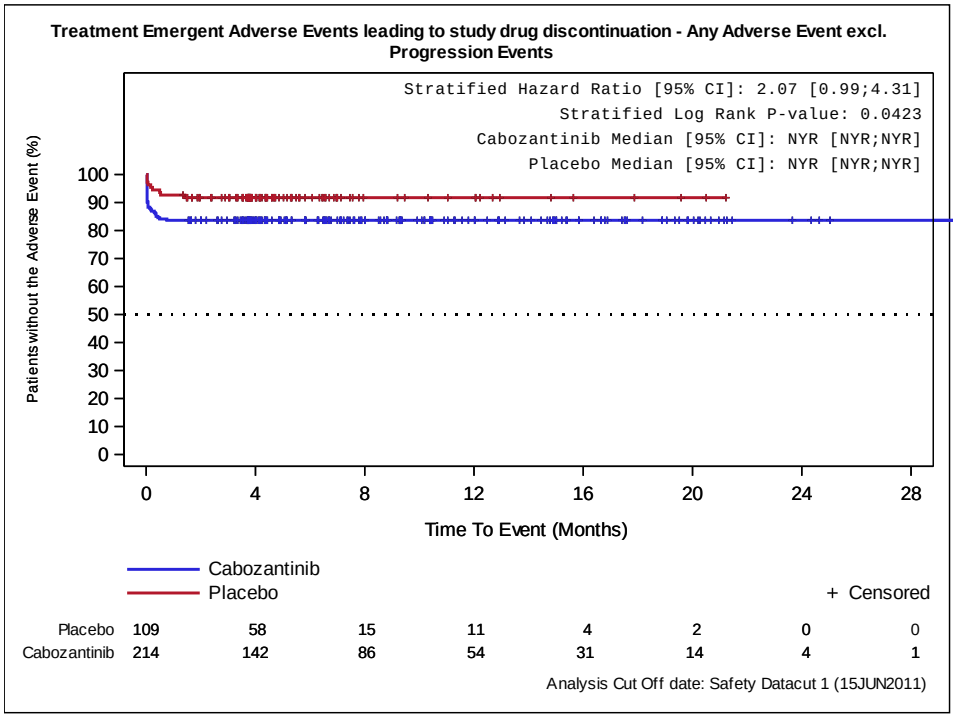


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

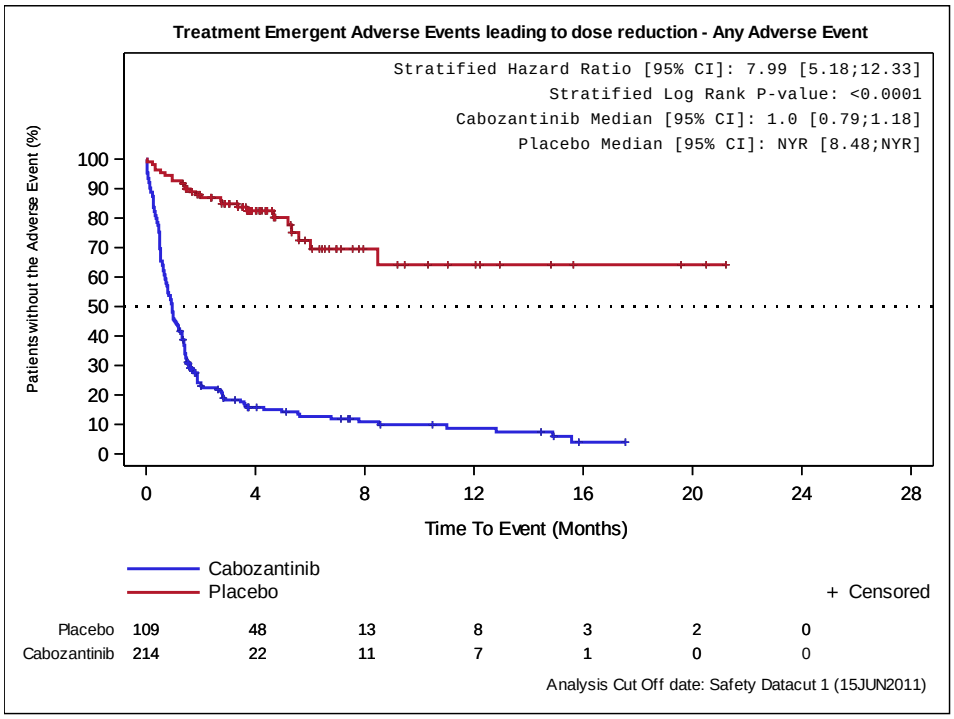


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit – Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu RET-M918T-Mutationsstatus der Studie EXAM dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
RET-M918T-Mutationsstatus - Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE								
Positiv	80	80 (100,0)	0,1 [0,03; 0,16]	45	41 (91,1)	0,4 [0,16; 0,79]	<0,0001	2,56 [1,66; 3,93]
Negativ	75	75 (100,0)	0,1 [0,03; 0,16]	32	32 (100,0)	0,2 [0,03; 0,49]	0,0003	2,05 [1,30; 3,26]
Unbekannt	59	59 (100,0)	0,1 [0,07; 0,13]	32	31 (96,9)	0,3 [0,07; 0,49]	0,0040	1,86 [1,16; 3,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)								
Positiv	80	46 (57,5)	16,6 [8,25; 22,24]	45	13 (28,9)	n. e. [11,70; n. e.]	0,2257	1,48 [0,78; 2,80]
Negativ	75	34 (45,3)	21,2 [12,39; n. e.]	32	6 (18,8)	n. e. [18,89; n. e.]	0,1137	2,01 [0,83; 4,84]
Unbekannt	59	34 (57,6)	21,9 [5,55; 32,03]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0392	2,64 [1,01; 6,89]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Positiv	80	73 (91,3)	1,3 [0,95; 1,81]	45	22 (48,9)	5,6 [2,76; n. e.]	0,0006	2,26 [1,39; 3,67]
Negativ	75	63 (84,0)	1,3 [0,99; 1,87]	32	12 (37,5)	16,0 [4,67; n. e.]	0,0002	3,09 [1,66; 5,75]
Unbekannt	59	53 (89,8)	1,3 [0,89; 2,69]	32	11 (34,4)	n. e. [4,93; n. e.]	0,0004	3,06 [1,59; 5,91]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten								
Positiv	80	21 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	6 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0907	2,11 [0,85; 5,22]
Negativ	75	16 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0211	7,28 [0,97; 54,94]
Unbekannt	59	13 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1323	2,50 [0,71; 8,77]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte								
Positiv	80	69 (86,3)	0,9 [0,62; 1,31]	45	15 (33,3)	8,5 [5,59; n. e.]	<0,0001	4,89 [2,77; 8,62]
Negativ	75	65 (86,7)	1,0 [0,72; 1,41]	32	6 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	9,05 [3,89; 21,06]
Unbekannt	59	53 (89,8)	1,0 [0,72; 1,31]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	24,95 [7,63; 81,54]
RET-M918T-Mutationsstatus - Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE								
Positiv	80	80 (100,0)	0,1 [0,03; 0,16]	45	41 (91,1)	0,5 [0,16; 0,92]	<0,0001	2,45 [1,62; 3,72]
Negativ	75	75 (100,0)	0,1 [0,07; 0,16]	32	31 (96,9)	0,2 [0,03; 0,49]	0,0004	2,04 [1,29; 3,23]
Unbekannt	59	59 (100,0)	0,1 [0,07; 0,13]	32	31 (96,9)	0,3 [0,07; 0,49]	0,0040	1,86 [1,16; 3,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)								
Positiv	80	35 (43,8)	16,6 [8,25; n. e.]	45	13 (28,9)	11,7 [11,70; n. e.]	0,2667	1,44 [0,75; 2,74]
Negativ	75	29 (38,7)	15,6 [12,39; 21,16]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0616	2,41 [0,93; 6,25]
Unbekannt	59	26 (44,1)	11,3 [5,55; n. e.]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0449	2,58 [0,99; 6,76]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Positiv	80	65 (81,3)	1,3 [0,95; 1,87]	45	22 (48,9)	5,6 [2,76; n. e.]	0,0014	2,16 [1,33; 3,52]
Unbekannt	59	44 (74,6)	1,3 [0,89; 2,69]	32	10 (31,3)	n. e. [4,93; n. e.]	0,0007	3,11 [1,56; 6,20]
Negativ	75	56 (74,7)	1,4 [1,05; 3,06]	32	11 (34,4)	n. e. [4,67; n. e.]	0,0003	3,09 [1,61; 5,92]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten								
Positiv	80	15 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	5 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2505	1,78 [0,65; 4,89]
Negativ	75	12 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0664	5,32 [0,69; 40,91]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Unbekannt	59	8 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5491	1,49 [0,39; 5,60]
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte								
Positiv	80	67 (83,8)	0,9 [0,62; 1,31]	45	15 (33,3)	8,5 [5,59; n. e.]	<0,0001	4,81 [2,72; 8,49]
Negativ	75	65 (86,7)	1,0 [0,72; 1,41]	32	6 (18,8)	n. e. [5,32; n. e.]	<0,0001	8,53 [3,67; 19,83]
Unbekannt	59	53 (89,8)	1,0 [0,72; 1,31]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	23,94 [7,36; 77,93]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (28.08.2014) der EXAM-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutationstatus wie auch die Analyse der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten unerwünschter Ereignisse im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm, die teilweise statistisch signifikant sind. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 ergab vergleichbare Ergebnisse. Da die Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationstatus die Analyse für die Gesamtpopulation bestätigen, werden diese als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalysen zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAM-Studie für Verträglichkeit finden sich in den nachfolgenden Abbildungen.

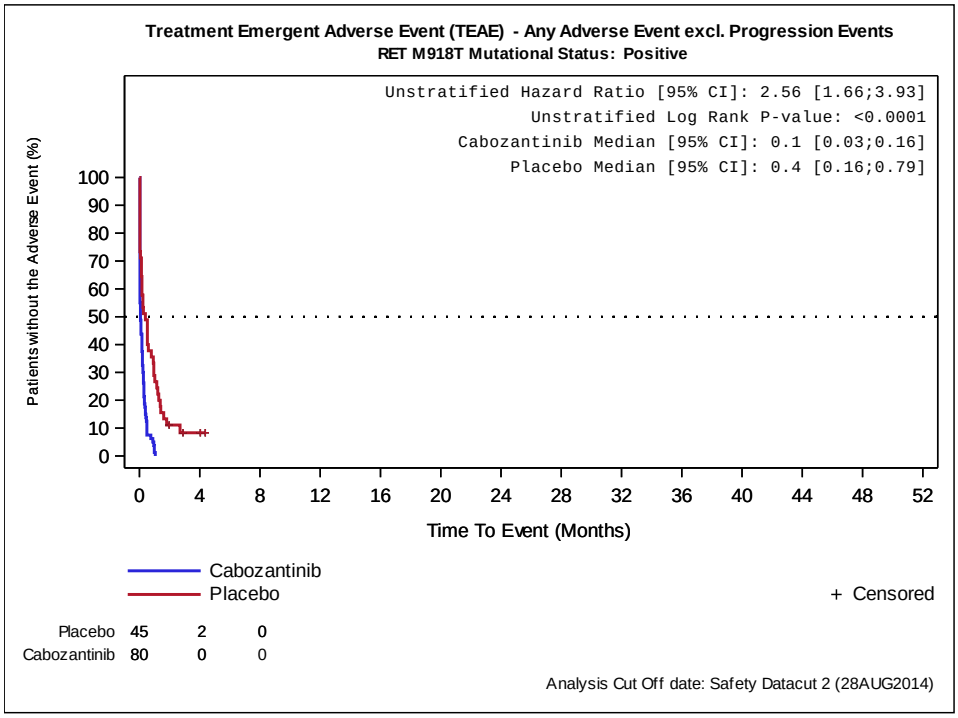


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

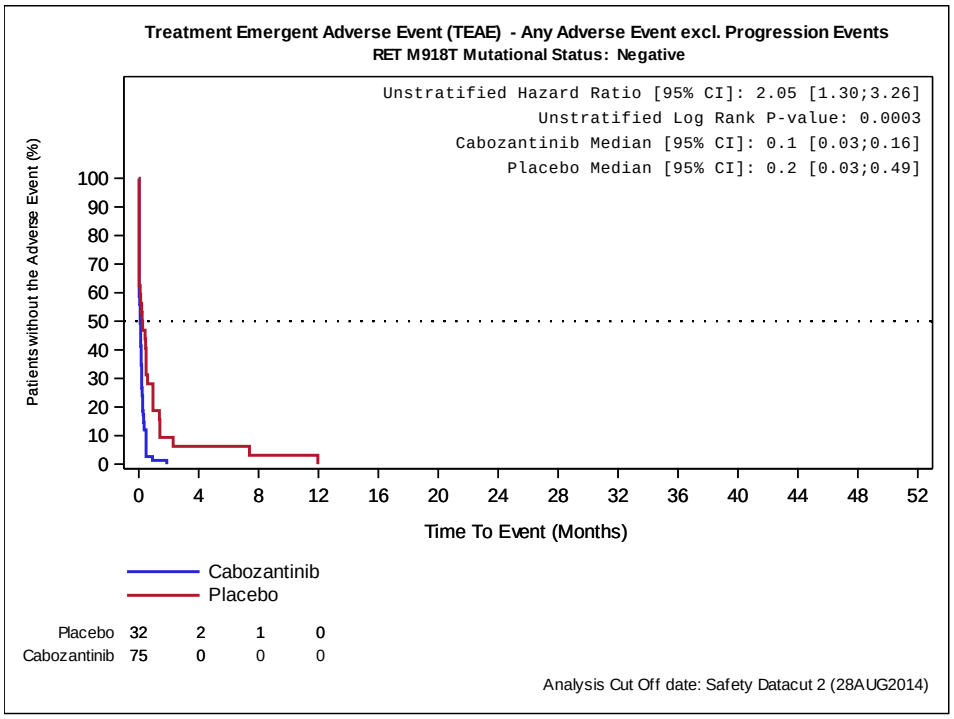


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

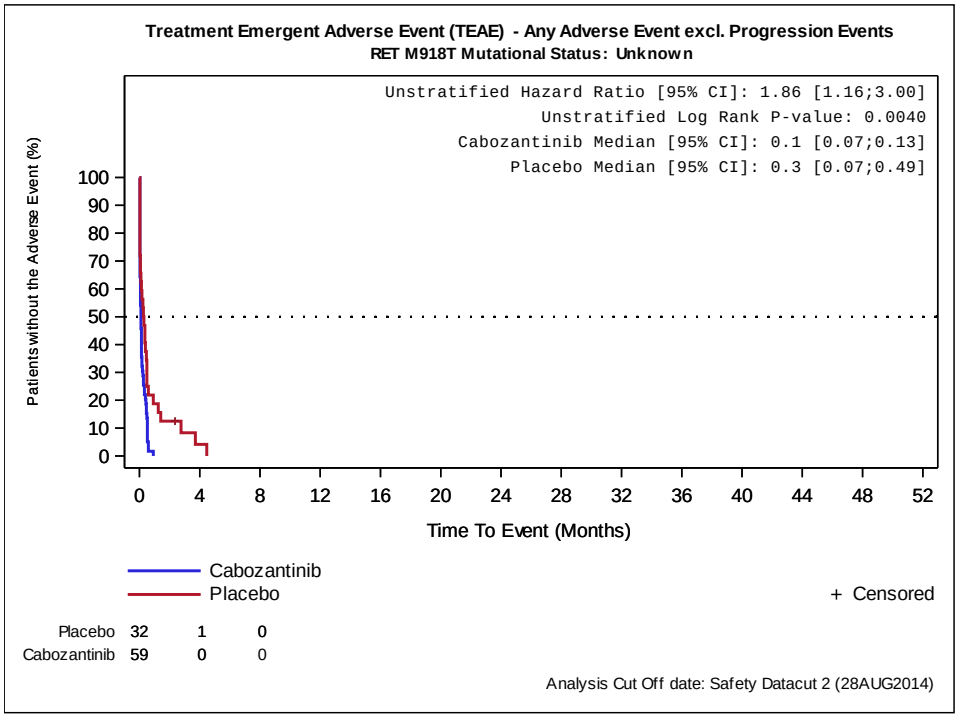


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

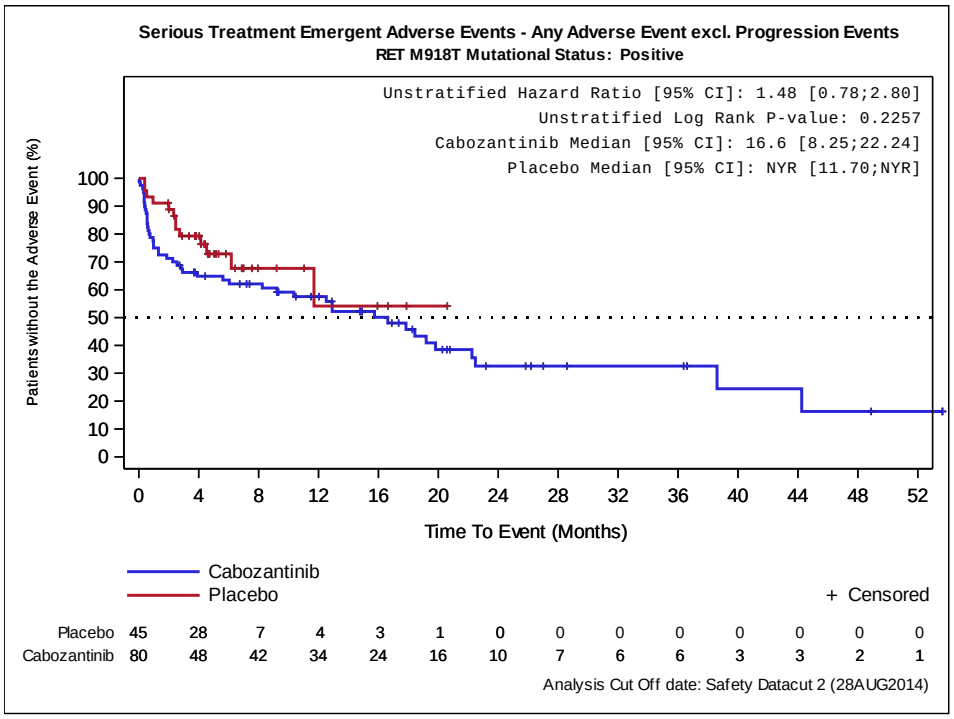


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

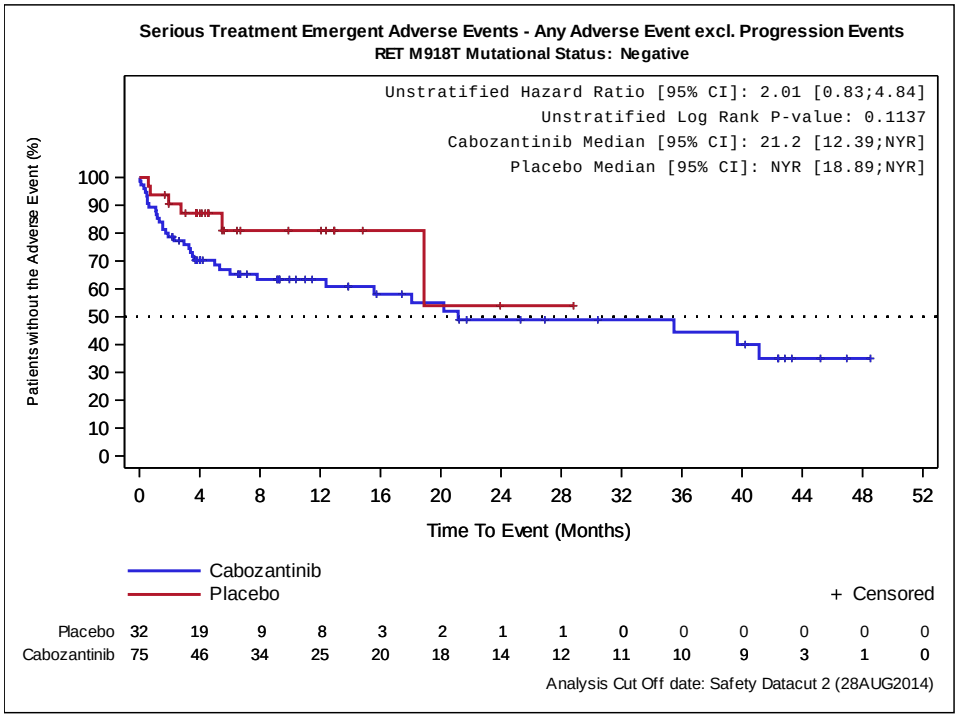


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

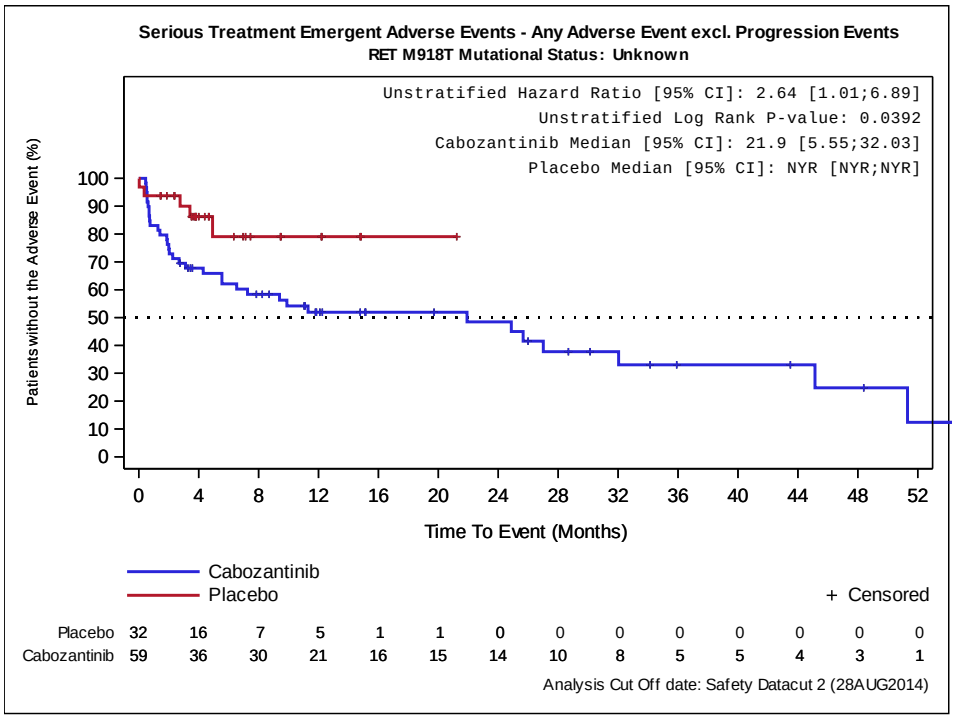


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

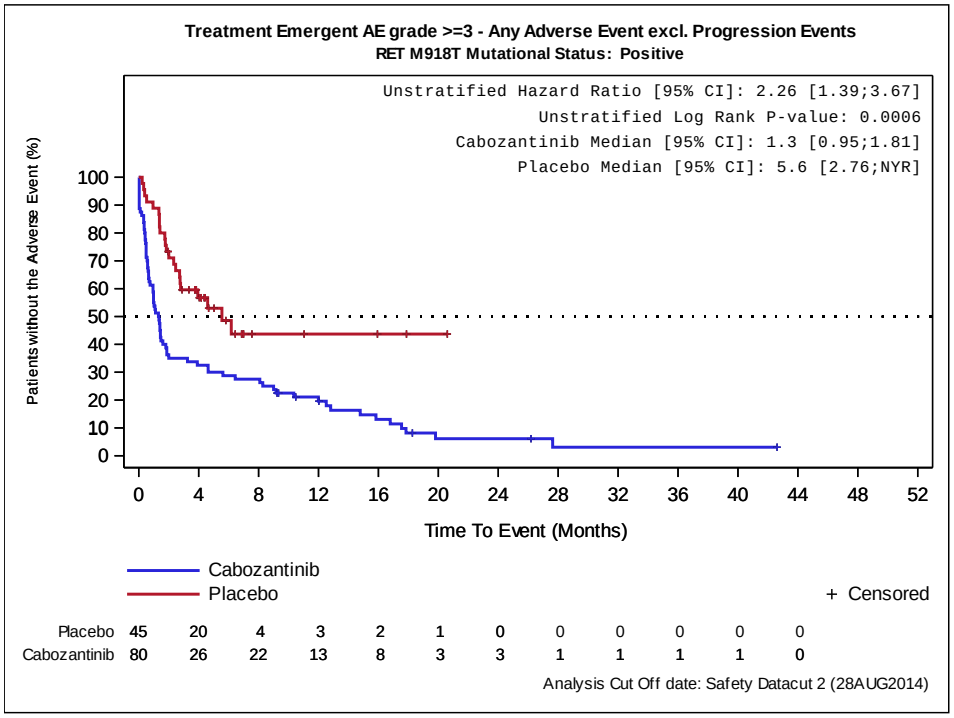


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

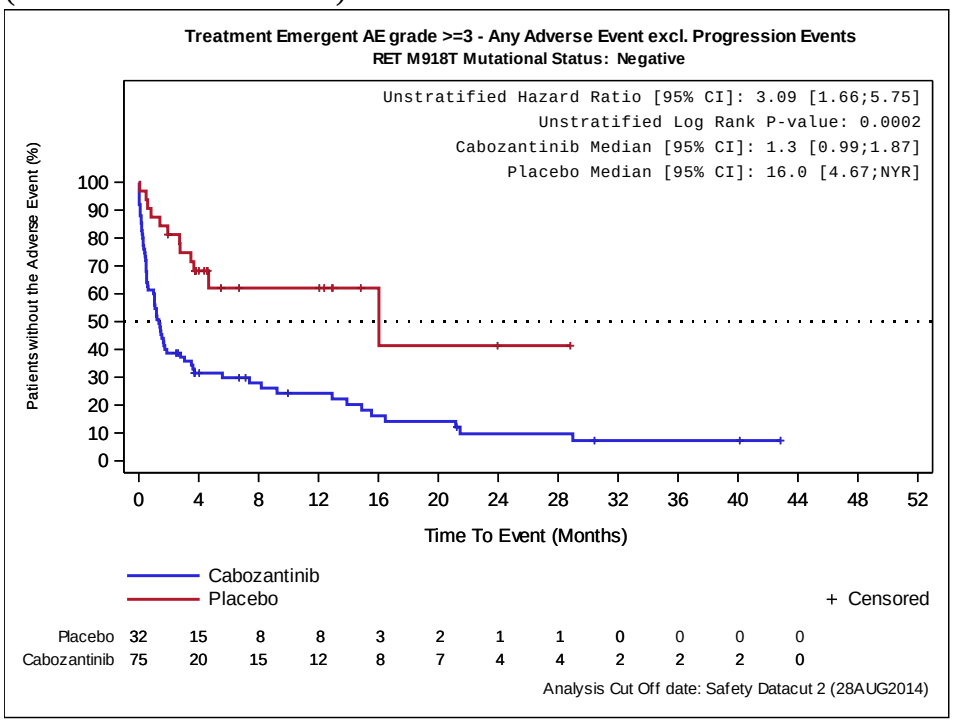


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

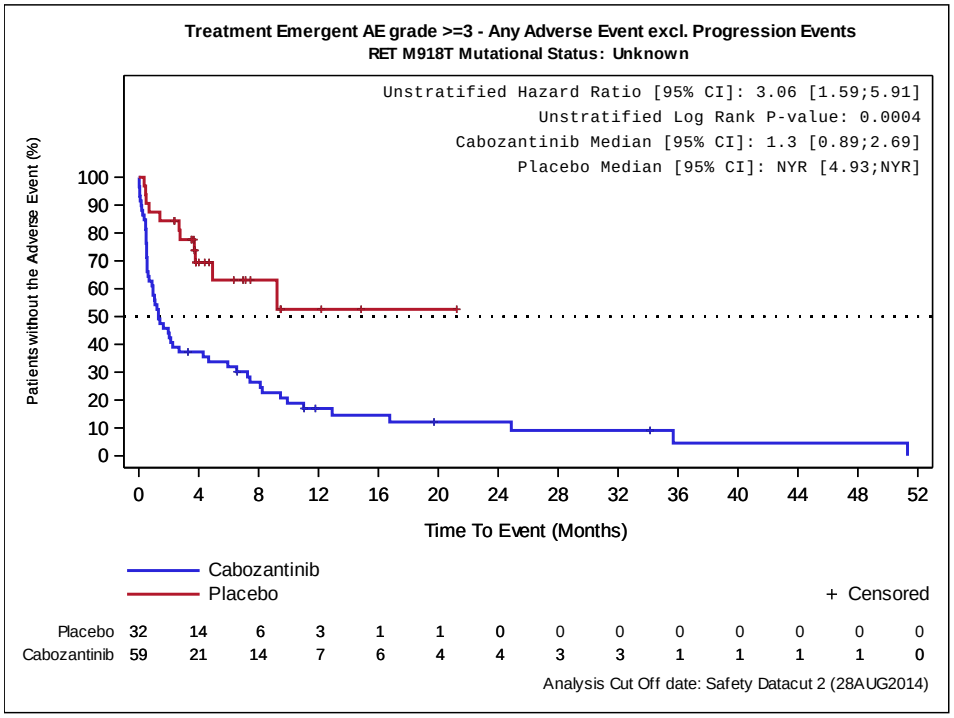


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

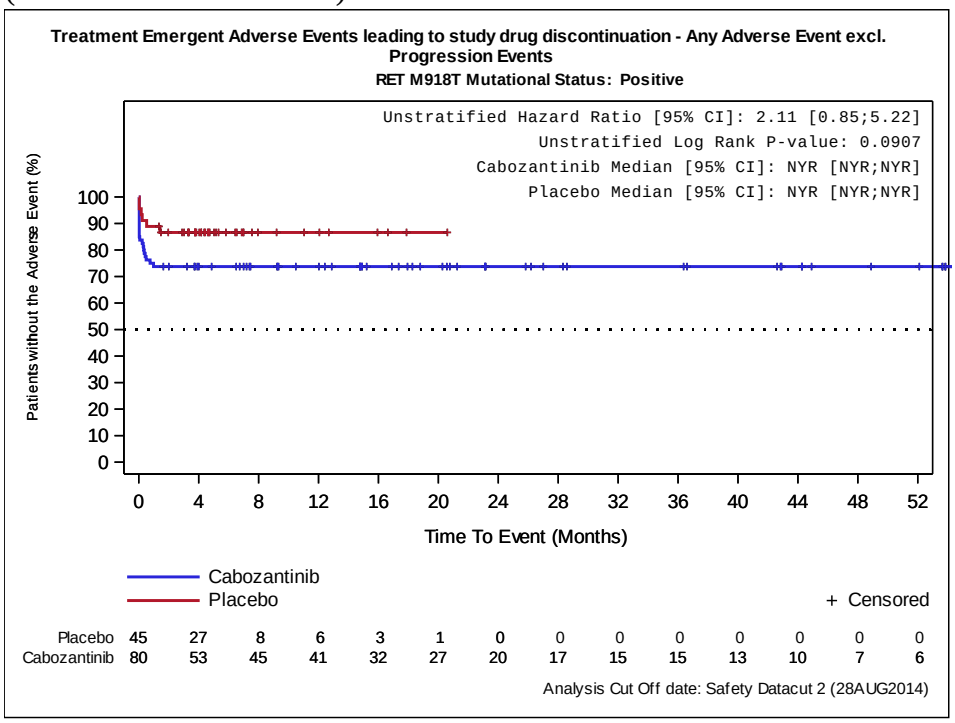


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

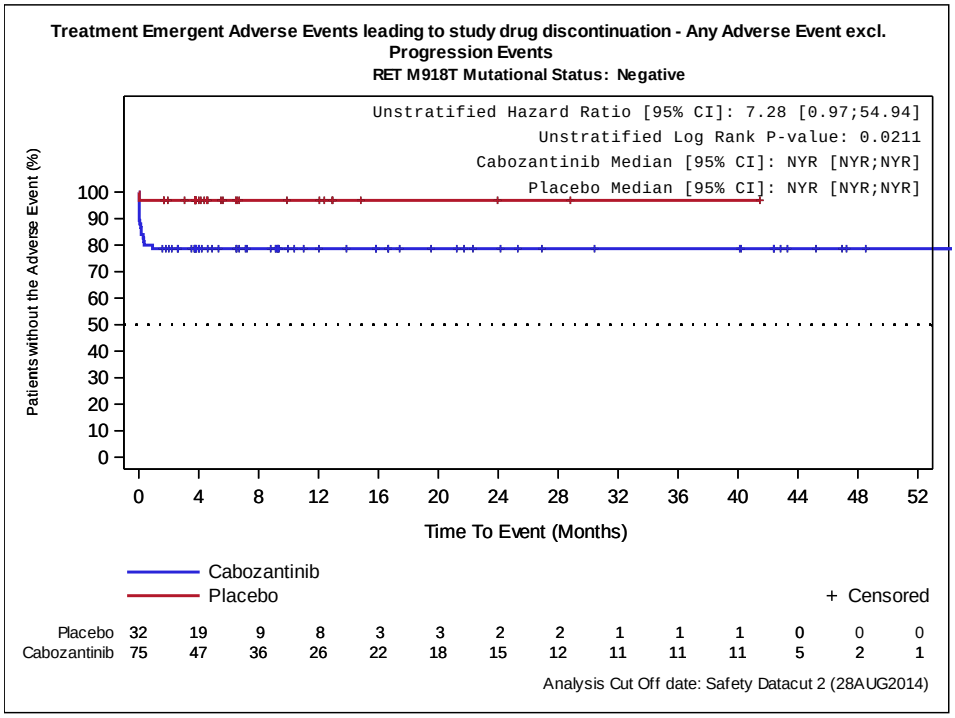


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

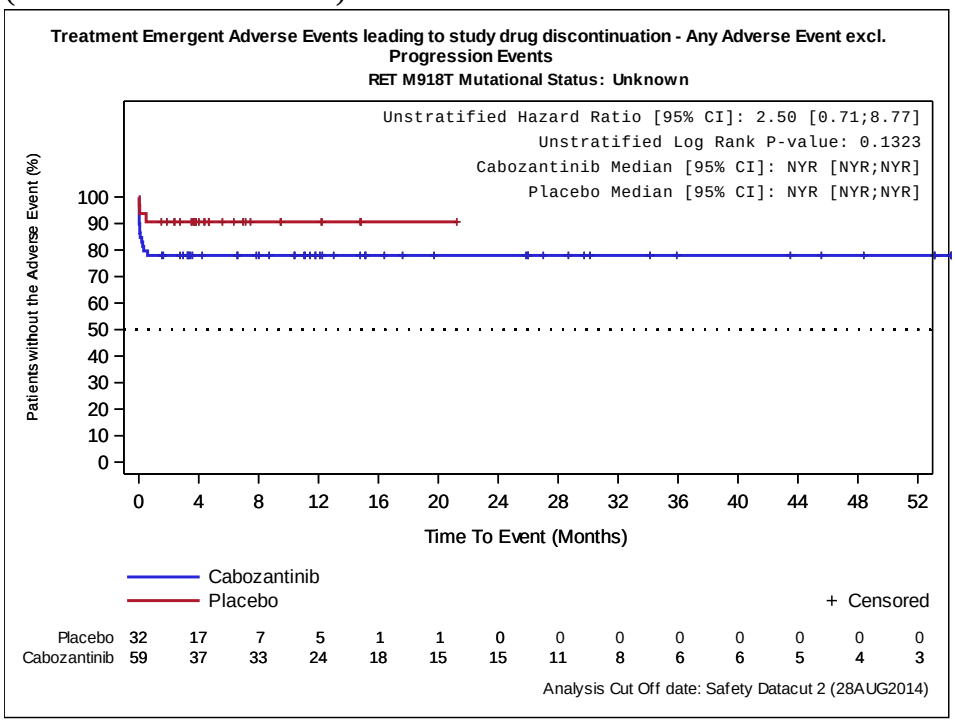


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

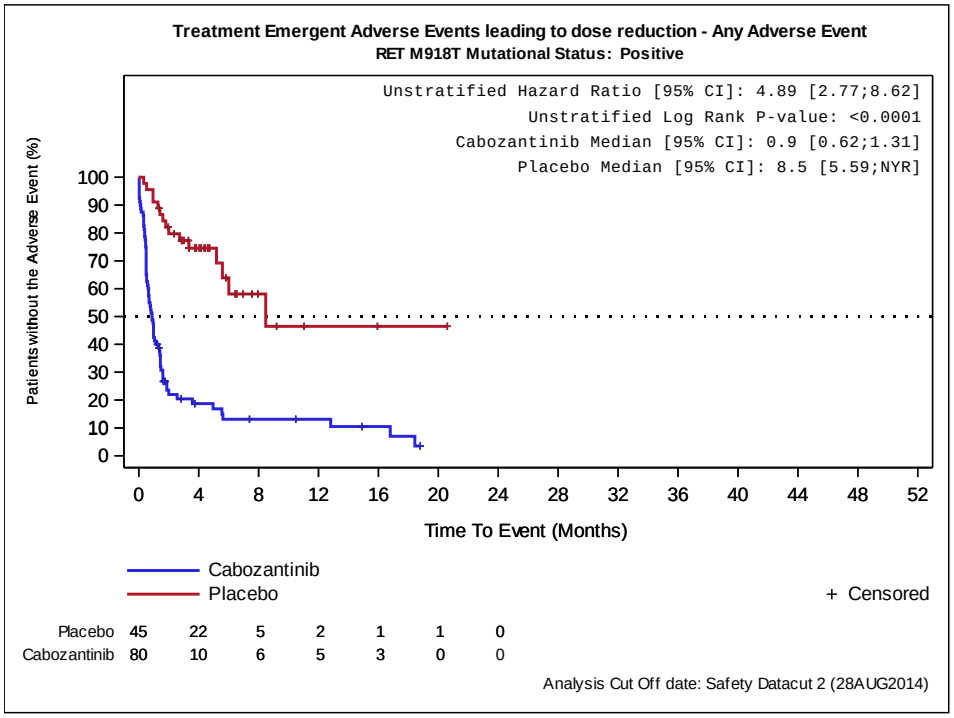


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

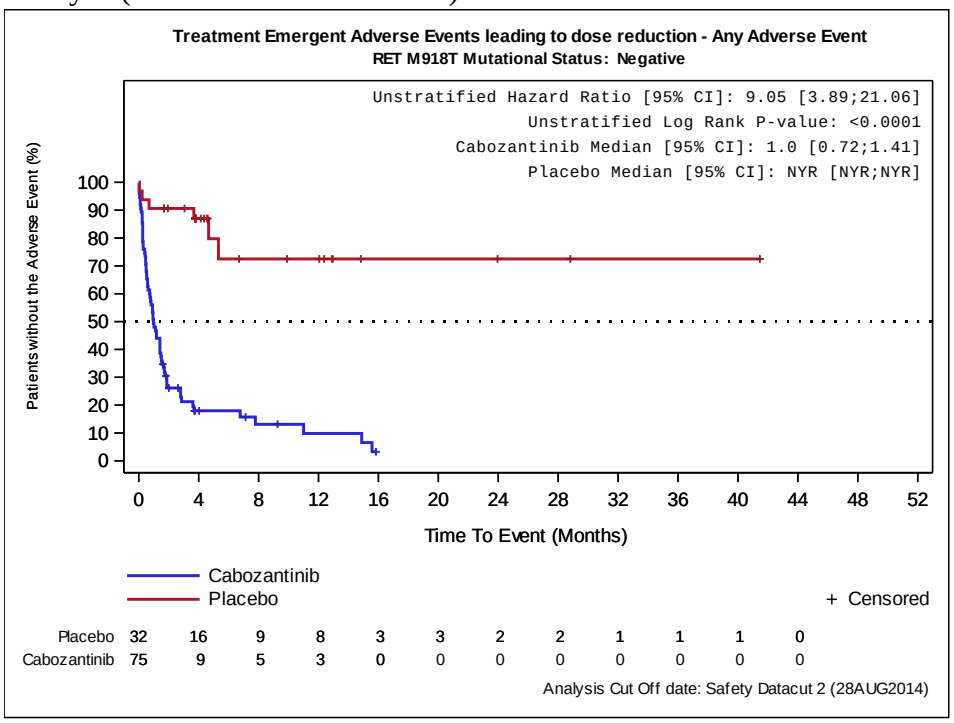


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

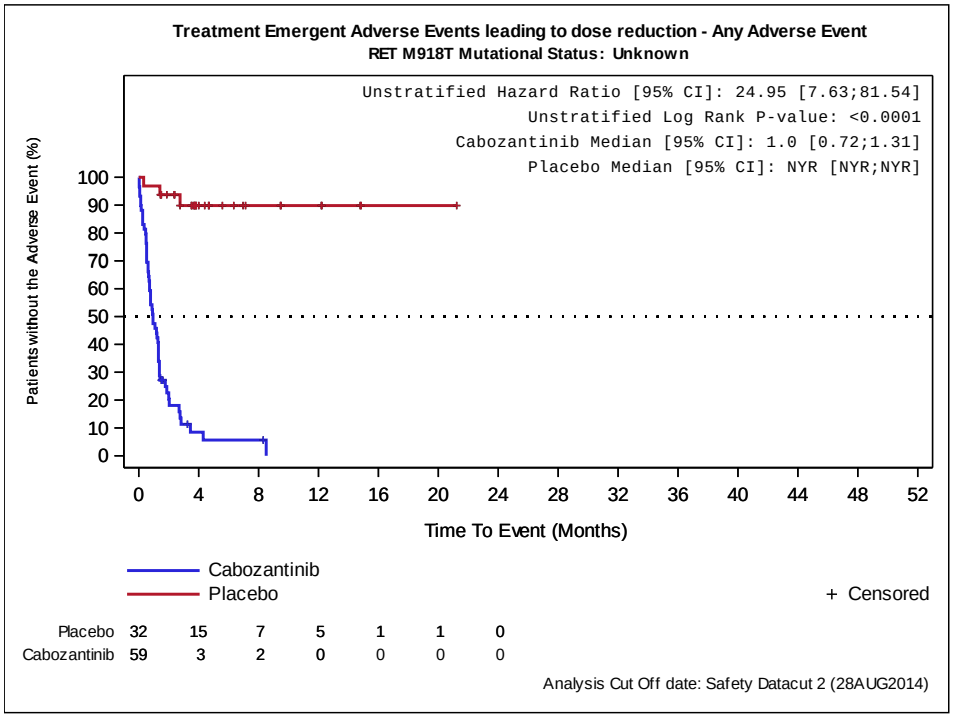


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

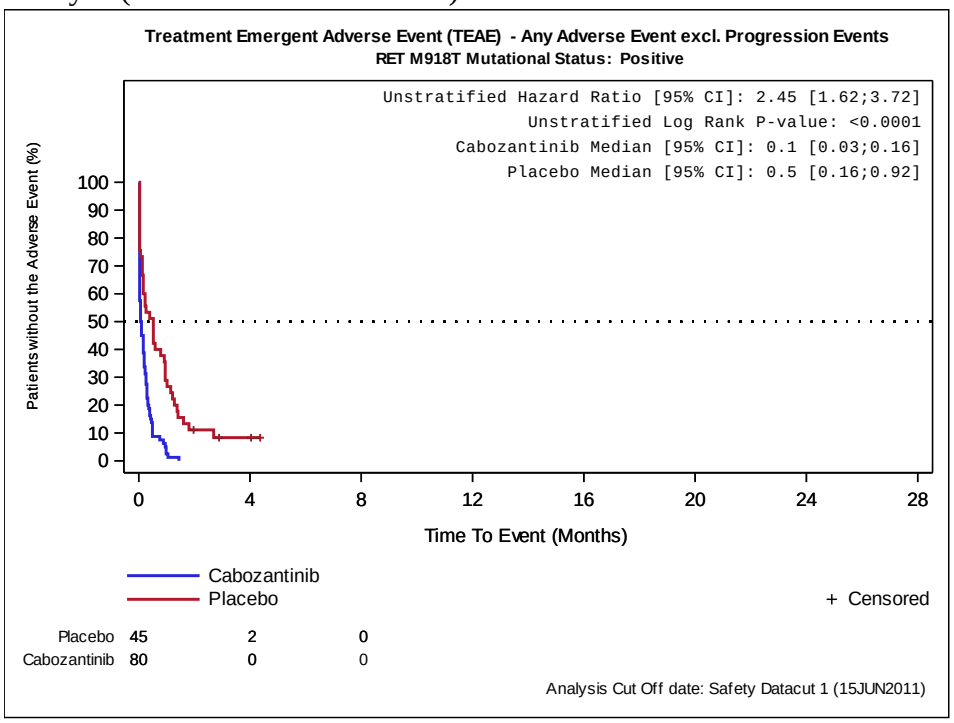


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

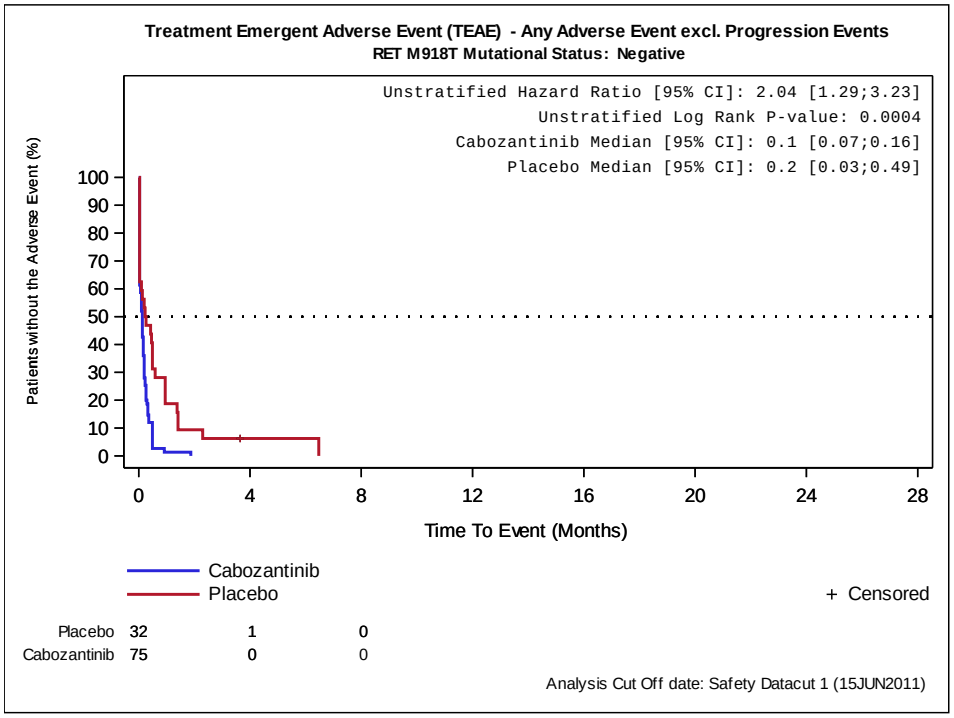


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

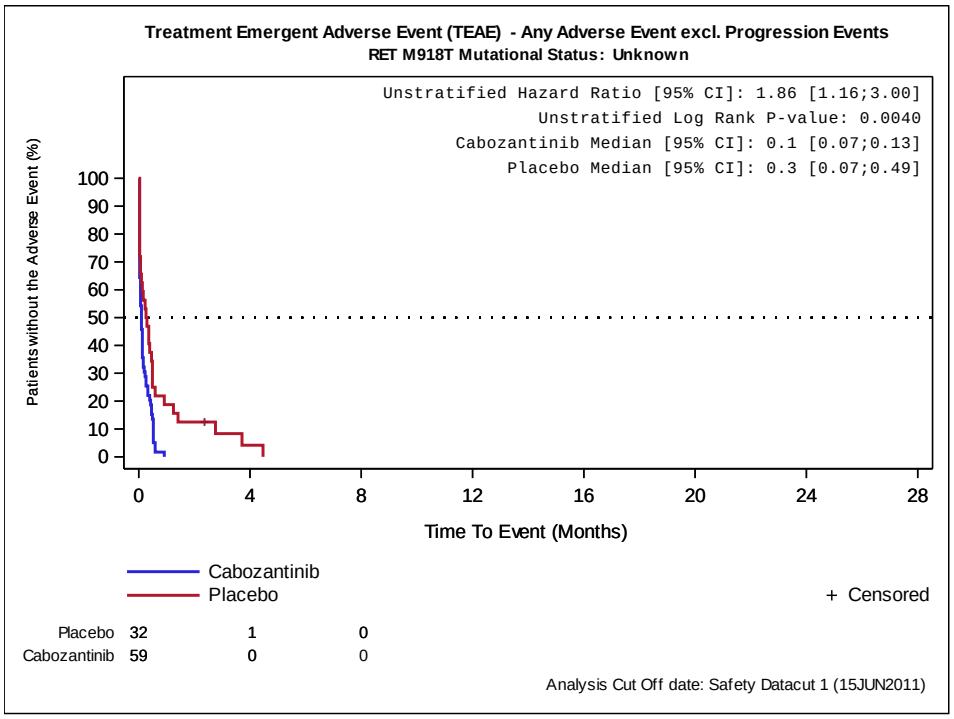


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

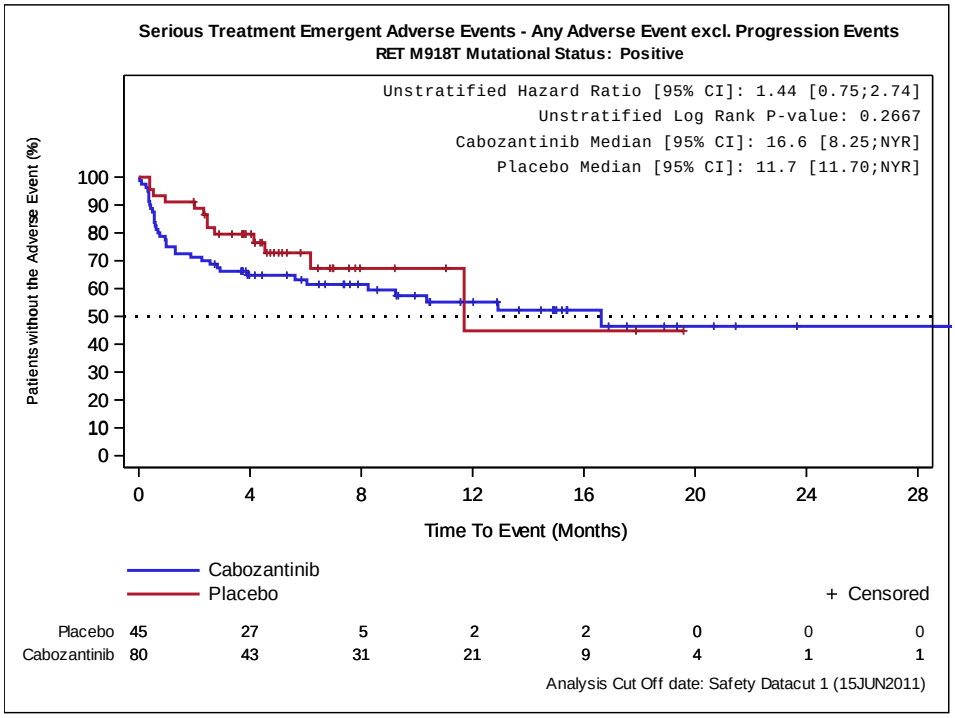


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

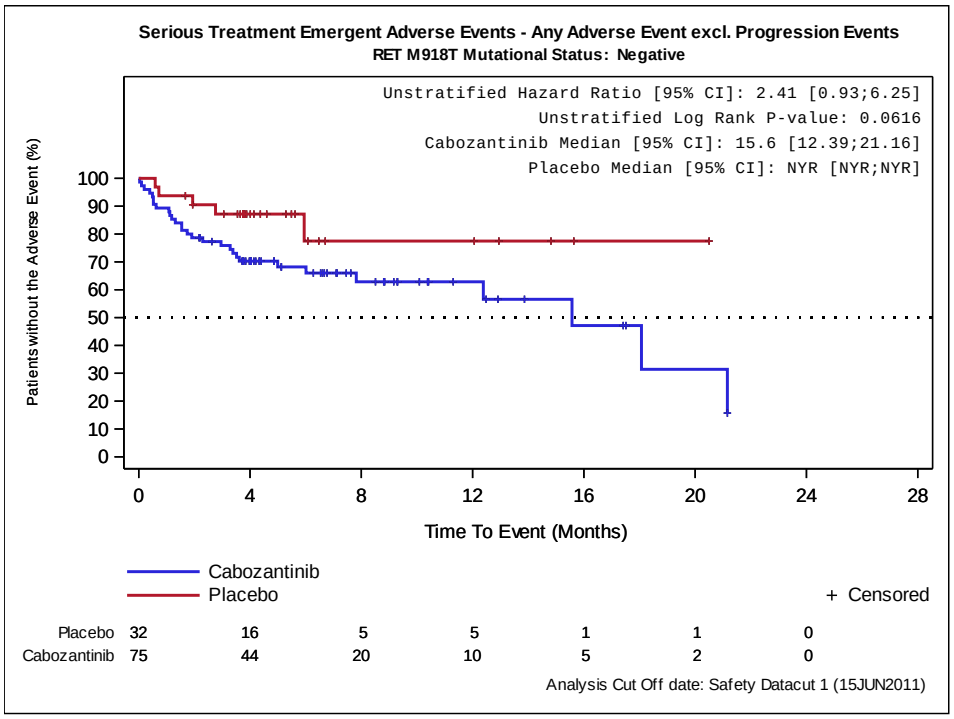


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

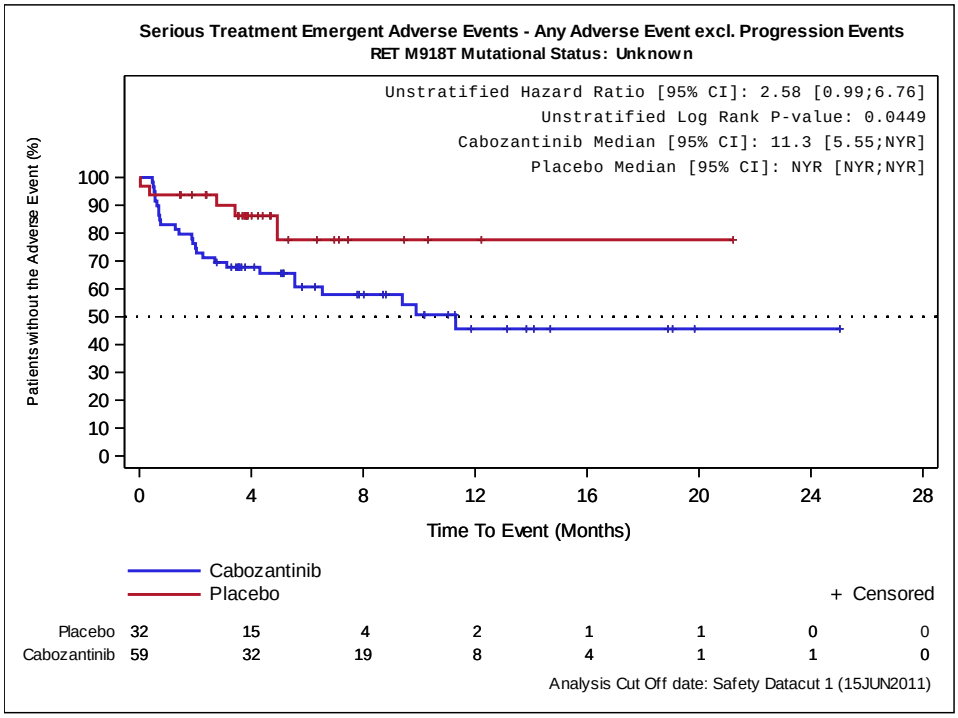


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

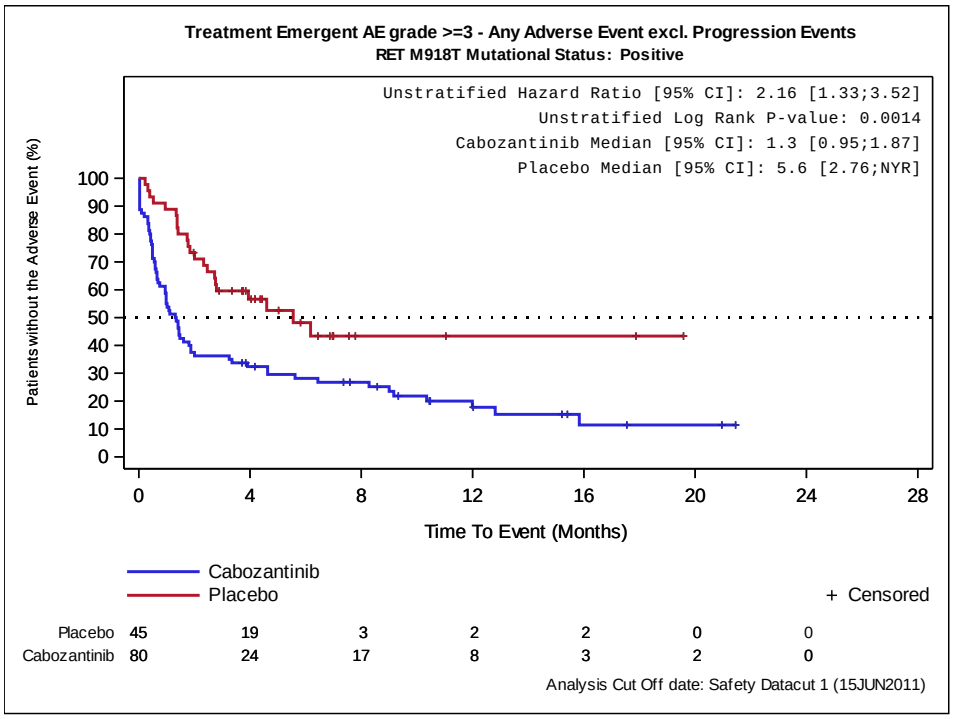


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

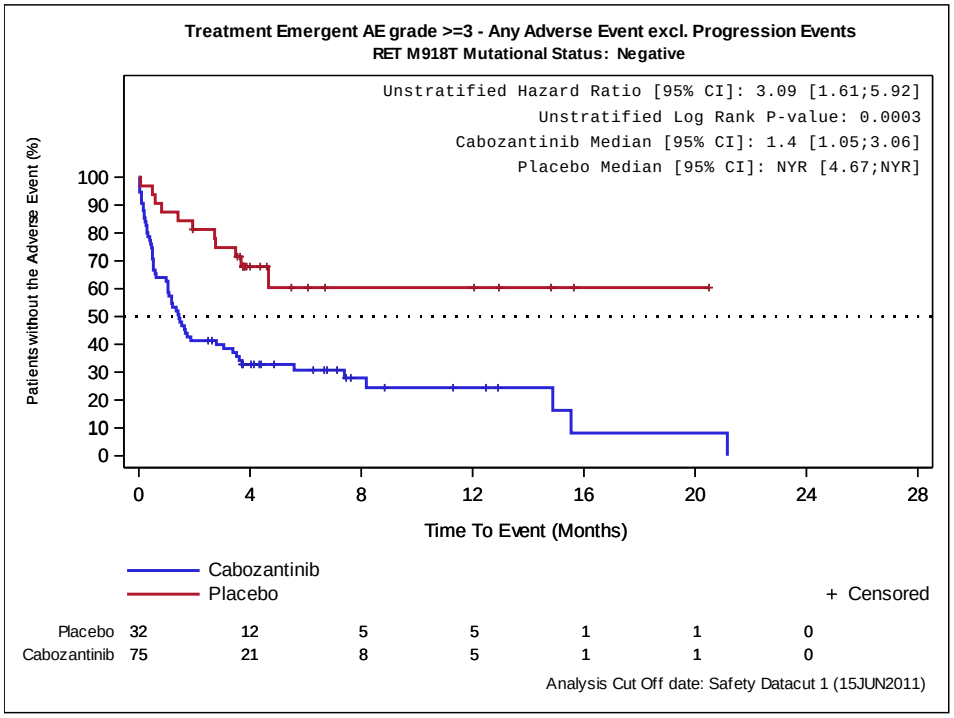


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

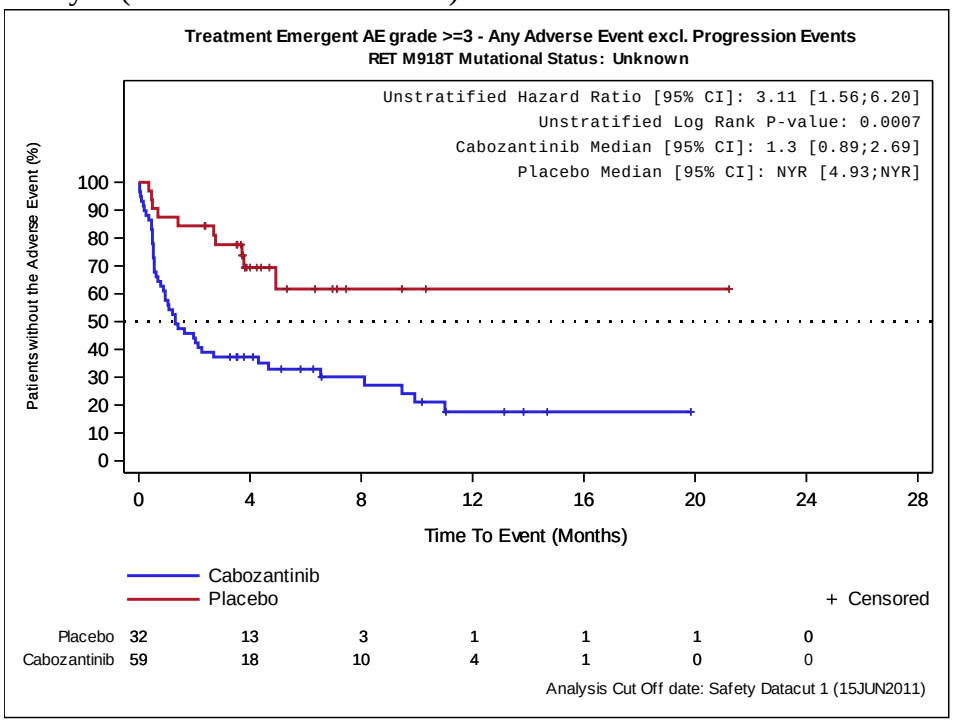


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

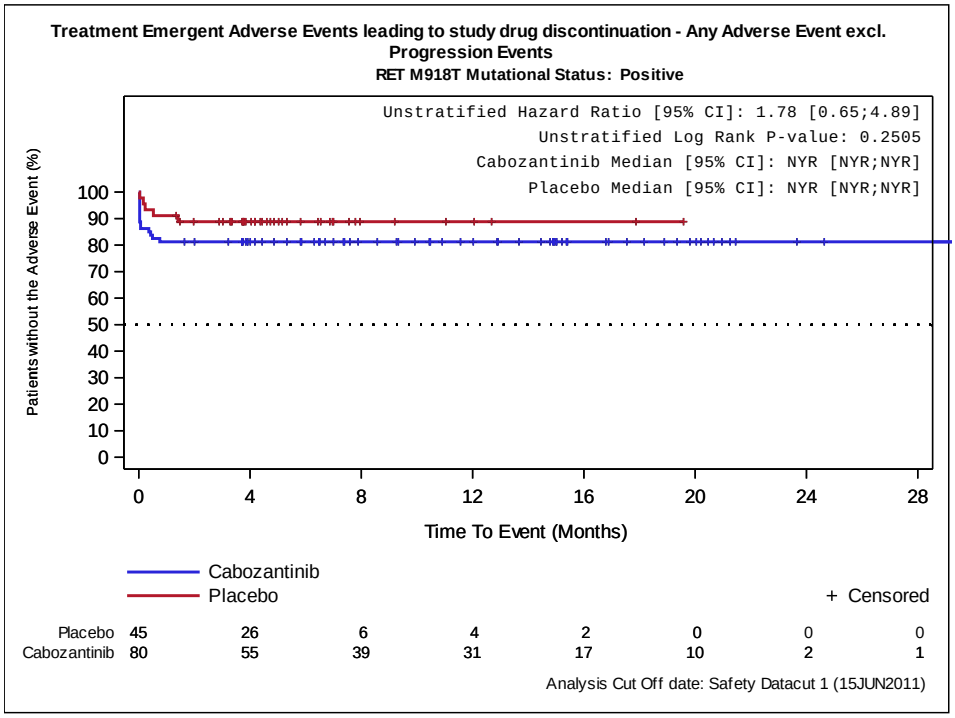


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

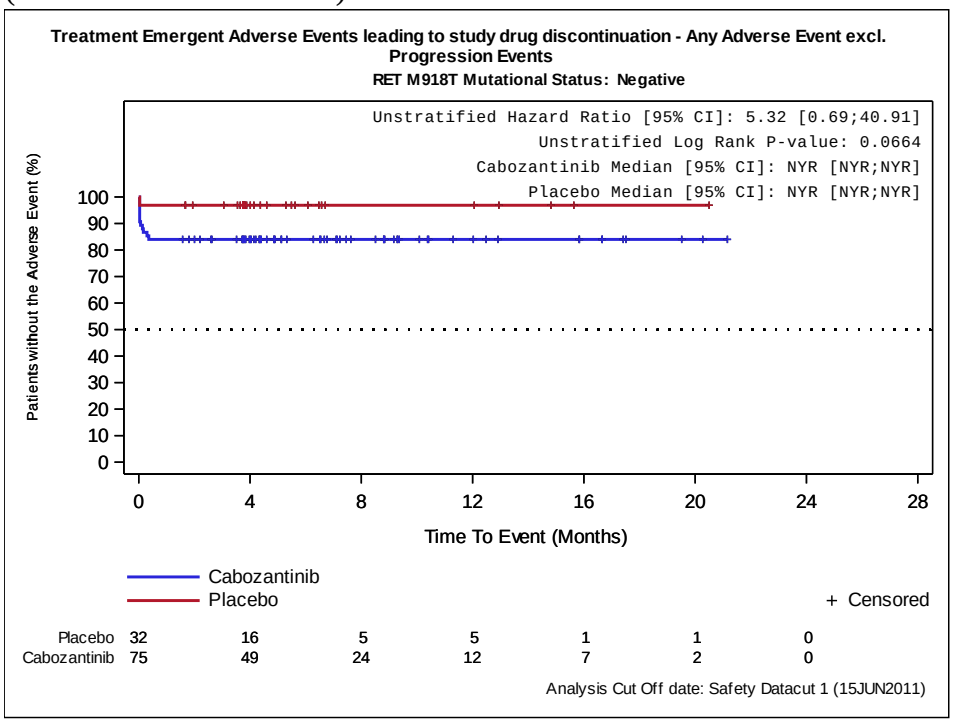


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

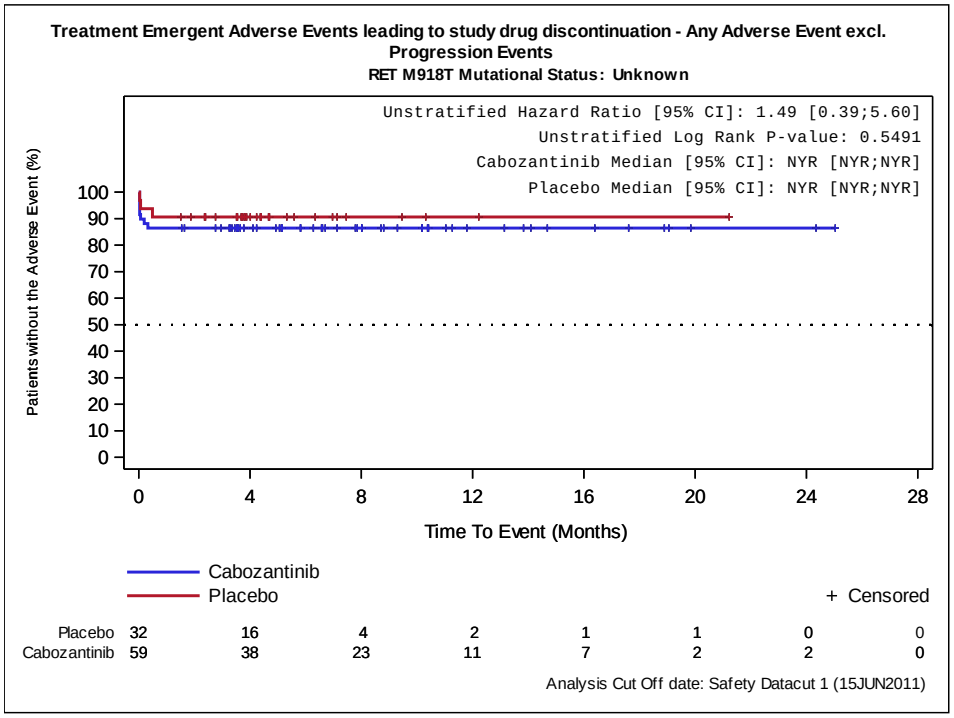


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

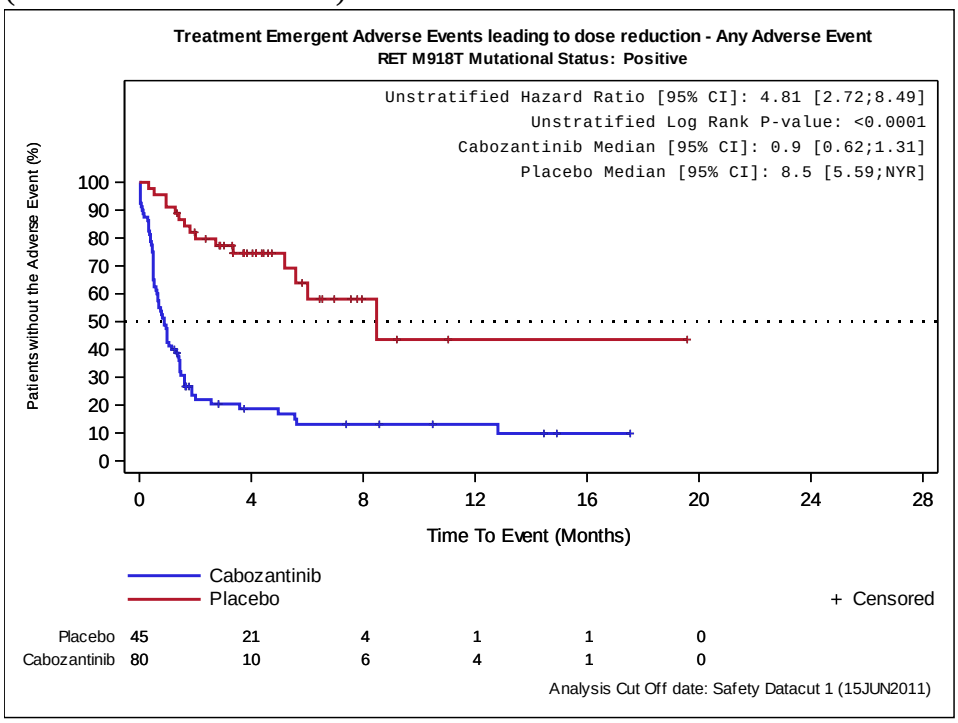


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

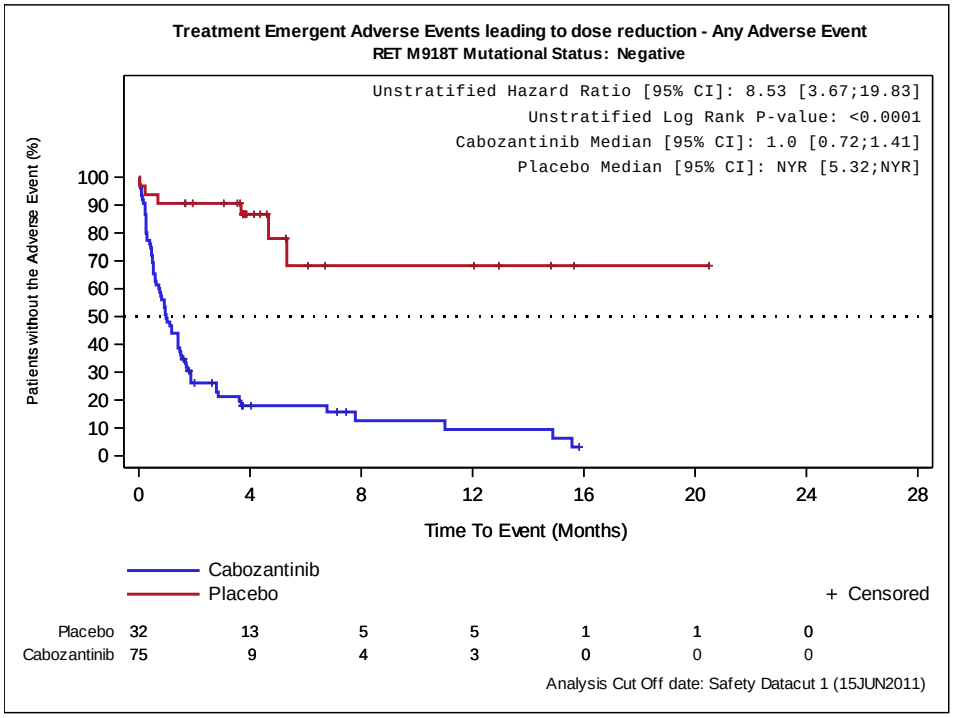


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

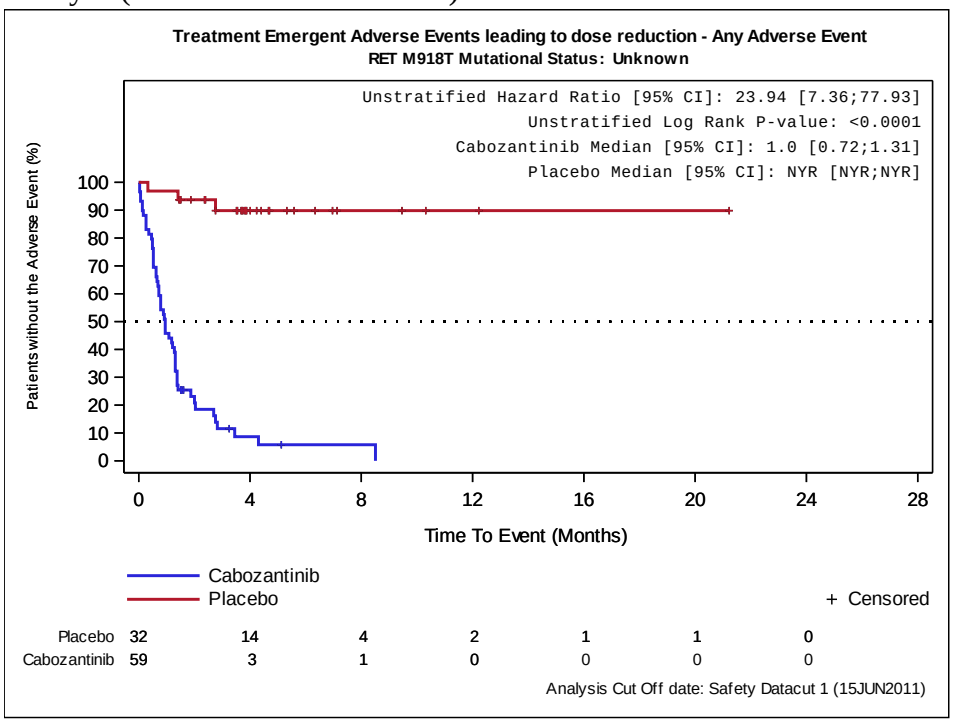


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

In Tabelle 4-35 werden die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit zum Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie (XL184-401) dargestellt. UE, schwerwiegende UE, schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven zu diesen Analysen der Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-37: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE	123	122 (99)	0,33 [0,26; 0,39]	124	124 (100)	0,26 [0,23; 0,36]	0,5645	0,92 [0,71; 1,19]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	123	47 (38)	30,42 [14,92; n. b.]	124	58 (47)	18,63 [10,64; 27,33]	0,0940	0,72 [0,49; 1,06]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	123	94 (76)	3,45 [2,40; 4,63]	124	103 (83)	1,84 [1,22; 2,86]	0,0273	0,73 [0,55; 0,96]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	123	34 (28)	46,36 [30,39; n. b.]	124	47 (38)	33,35 [16,20; n. b.]	0,1114	0,70 [0,45; 1,09]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analysen der UE (HR [95 % KI]: 0,92 [0,71; 1,19]), schwerwiegenden UE (HR [95 % KI]: 0,72 [0,49; 1,06]), schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (HR [95 % KI]: 0,73 [0,55; 0,96]), UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 % KI]: 0,70 [0,45; 1,09]) zeigen unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ein geringeres Risiko für die niedriger dosierte Darreichungsform von Cabozantinib, die jedoch nur für schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) statistisch signifikant ist.

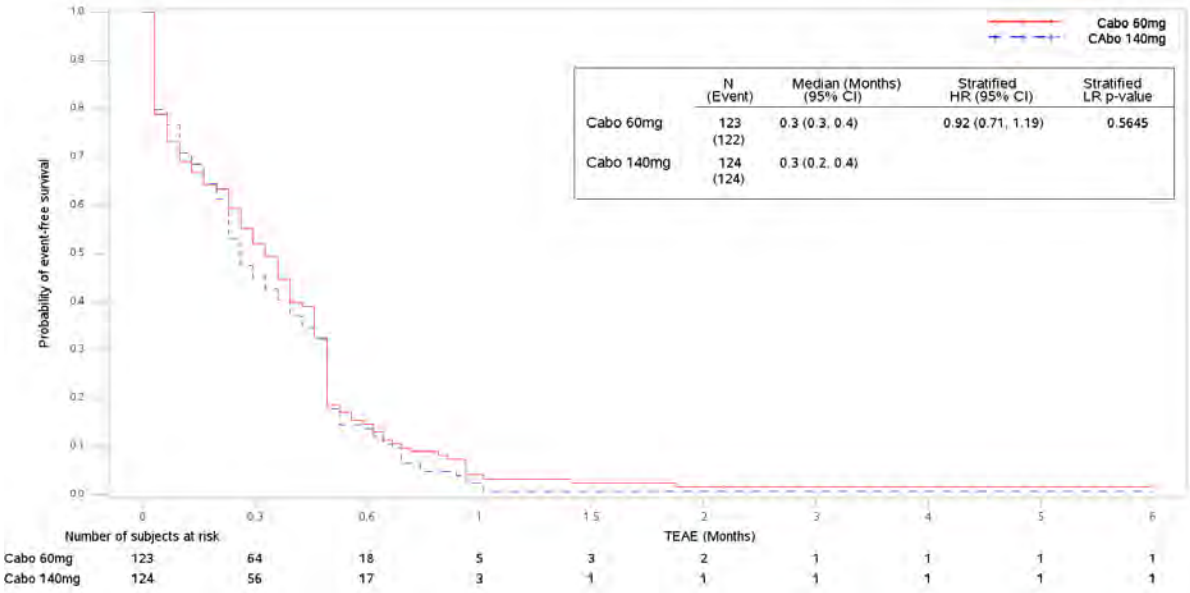


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

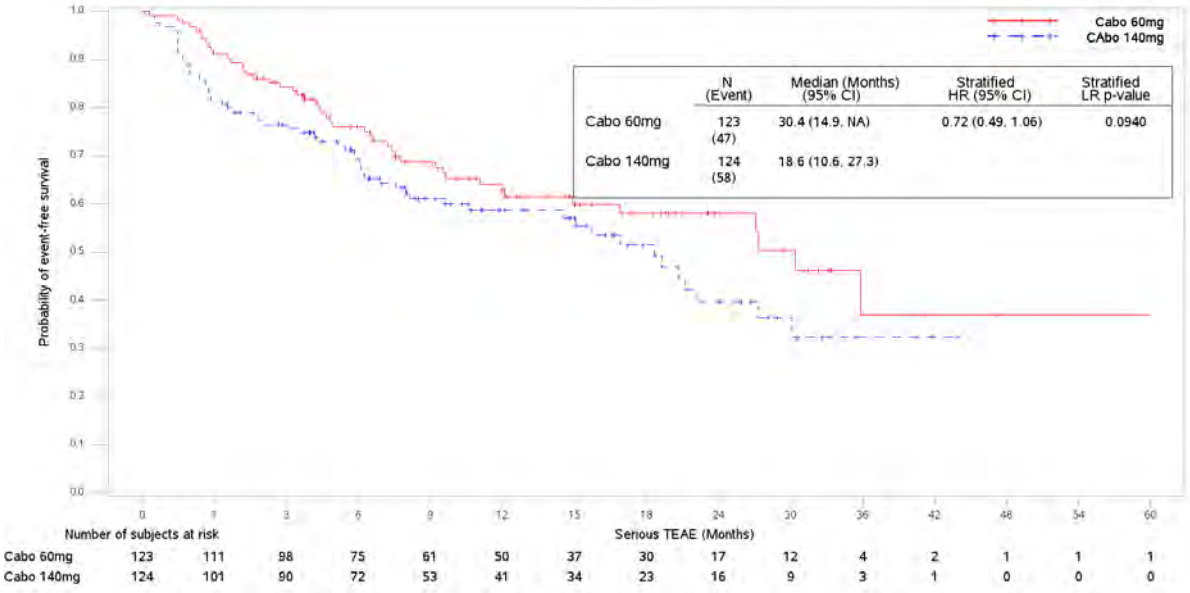


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

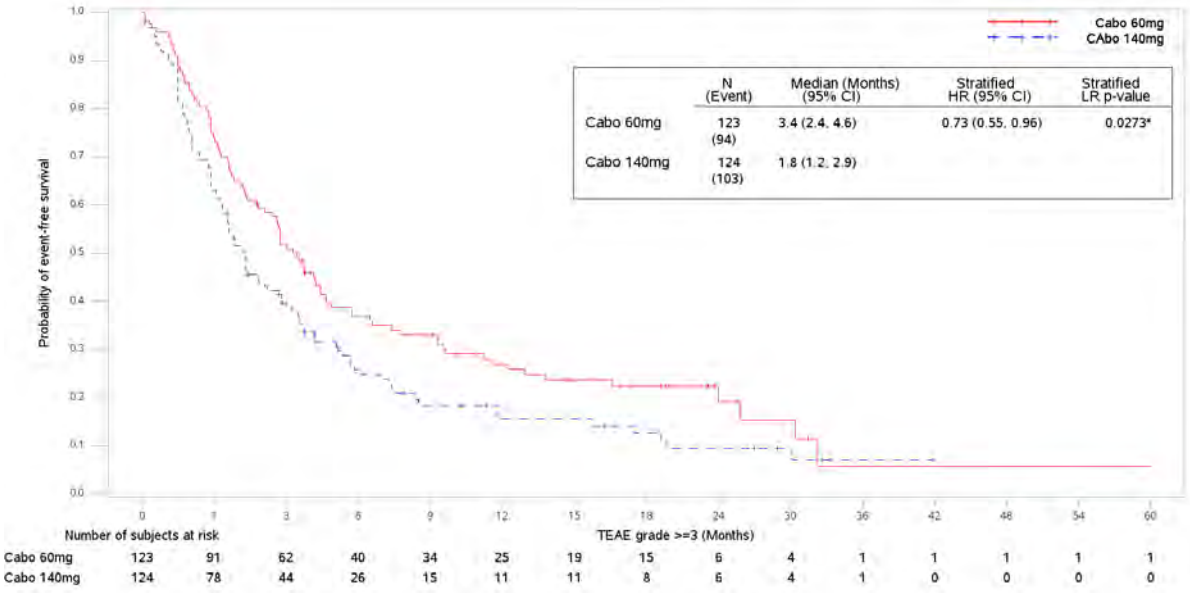


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

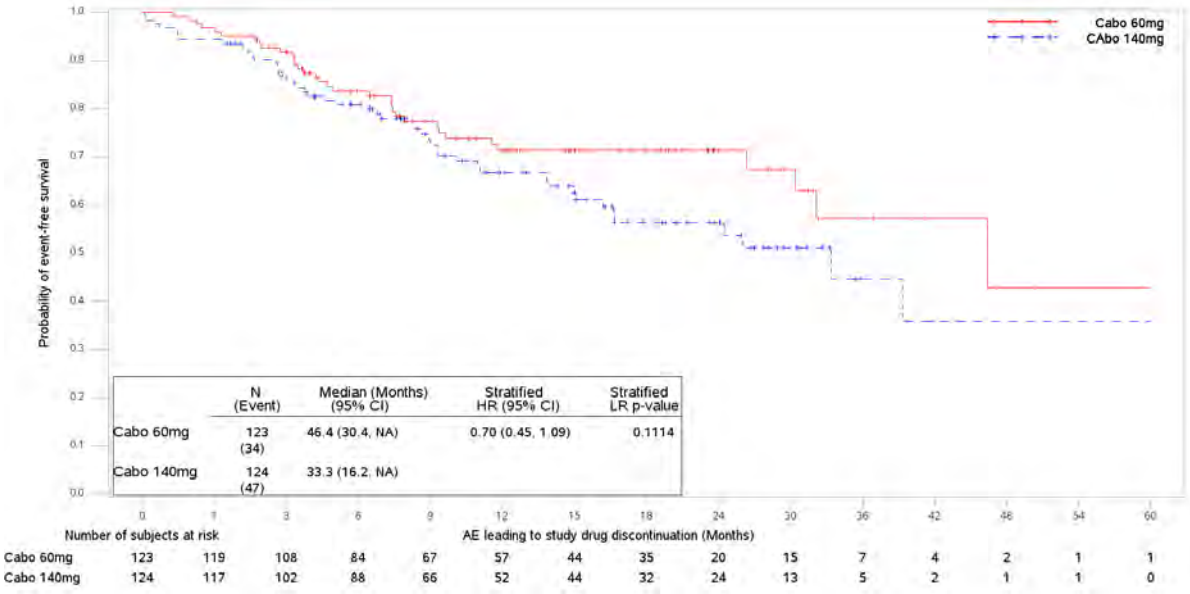


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib

im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu RET-M918T-Mutationsstatus der Studie EXAMINER dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) - Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Zeit bis zum ersten UE								
Positiv	66	65 (98)	0,36 [0,23; 0,46]	65	65 (100)	0,26 [0,16; 0,39]	0,1930	0,78 [0,55; 1,10]
Negativ	50	50 (100)	0,26 [0,16; 0,39]	51	51 (100)	0,26 [0,23; 0,43]	0,5253	1,14 [0,77; 1,69]
Unbekannt	7	7 (100)	0,49 [0,03; 0,49]	8	8 (100)	0,38 [0,03; 0,79]	0,8530	0,95 [0,32; 2,80]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)								
Positiv	66	23 (35)	n. b. [11,99; n. b.]	65	31 (48)	20,70 [6,11; n. b.]	0,1385	0,67 [0,39; 1,14]
Negativ	50	20 (40)	30,42 [11,07; n. b.]	51	21 (41)	19,25 [15,05; n. b.]	0,7883	0,92 [0,50; 1,70]
Unbekannt	7	4 (57)	27,07 [1,81; n. b.]	8	6 (75)	5,19 [0,49; 22.21]	0,1314	0,36 [0,09; 1,44]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Positiv	66	48 (73)	3,45 [2,17; 6,51]	65	55 (85)	1,38 [0,95; 2,40]	0,0157	0,62 [0,42; 0,91]
Negativ	50	40 (80)	2,79 [1,38; 4,63]	51	43 (84)	2,17 [1,54; 3,71]	0,4716	0,85 [0,55; 1,31]
Unbekannt	7	6 (86)	5,72 [0,79; 25,79]	8	5 (63)	3,22 [0,03; n. b.]	0,9994	1,00 [0,30; 3,29]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten								
Positiv	66	17 (26)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	25 (38)	25,99 [13,83; n. b.]	0,1969	0,67 [0,36; 1,24]
Negativ	50	16 (32)	46,36 [26,32; n. b.]	51	19 (37)	33,35 [11,07; n. b.]	0,5202	0,80 [0,41; 1,58]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [7,39; n. b.]	8	3 (38)	16,66 [6,47; n. b.]	0,2857	0,31 [0,03; 3,01]
[1] gemäß Cox-Regressionsmodell.								

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Für den Datenschnitt vom 15.07.2020 der EXAMINER-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutationstatus (IxRS) wie auch die Analyse der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ein geringeres Risiko für die niedriger dosierte Darreichungsform von Cabozantinib, die jedoch nur für schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) in der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstaus (IxRS) statistisch signifikant ist. Für einzelne Merkmale und Endpunkte zeigen sich auch entgegengerichtete Effekte. Da die Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationstatus (IxRS) die Analyse der Gesamtpopulation bestätigen, werden diese als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalysen zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAMINER-Studie für Verträglichkeit finden sich in den nachfolgenden Abbildungen.

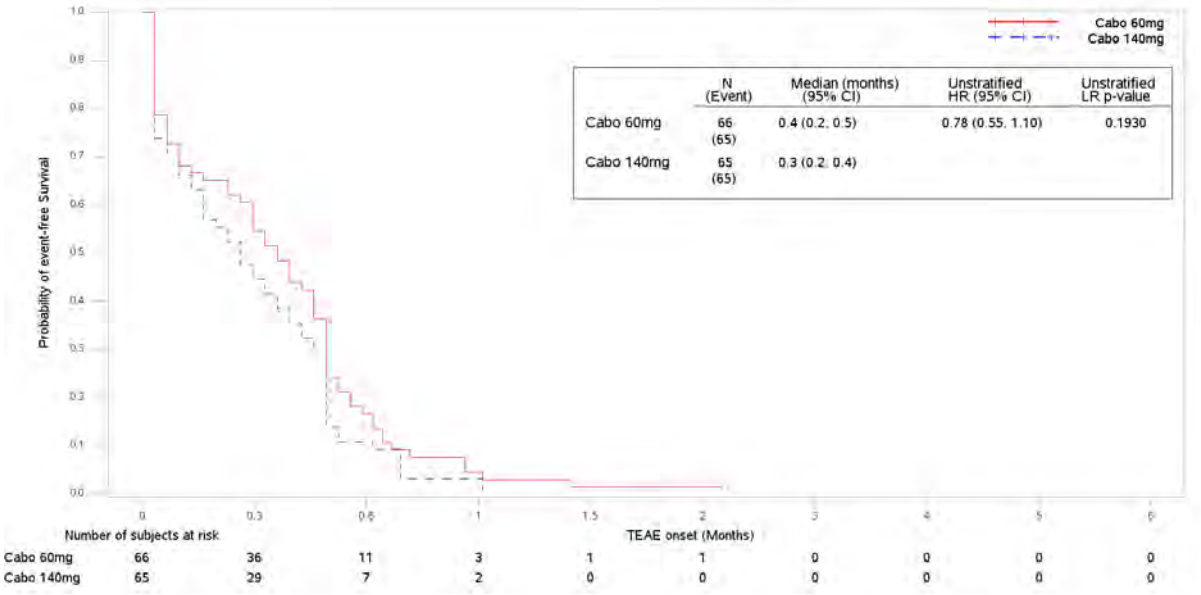


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

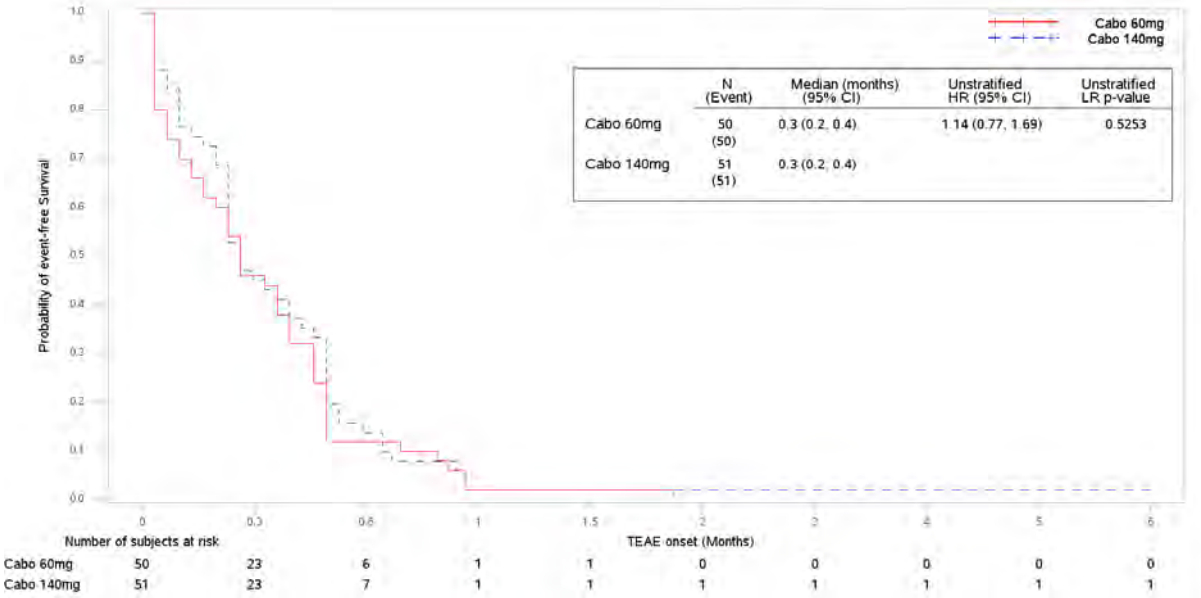


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

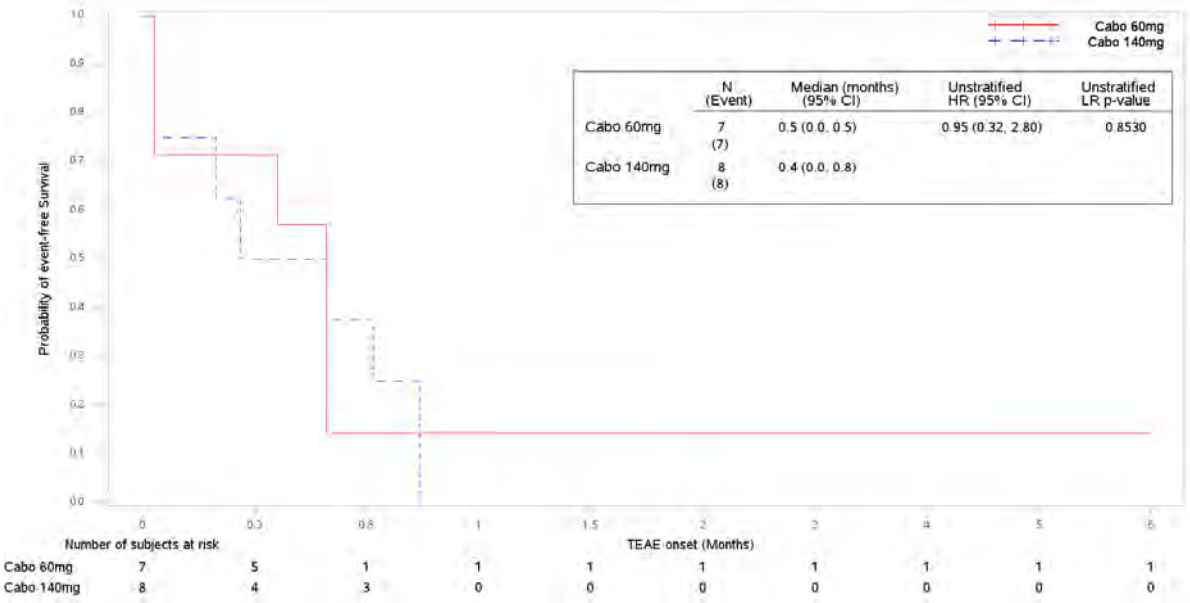


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten UE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

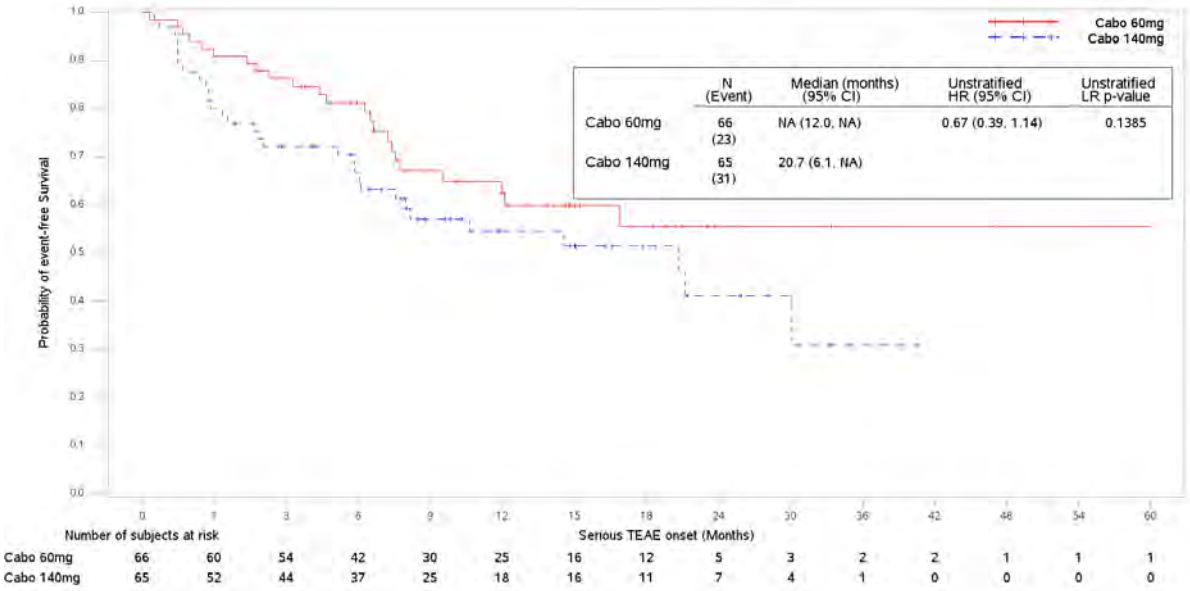


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

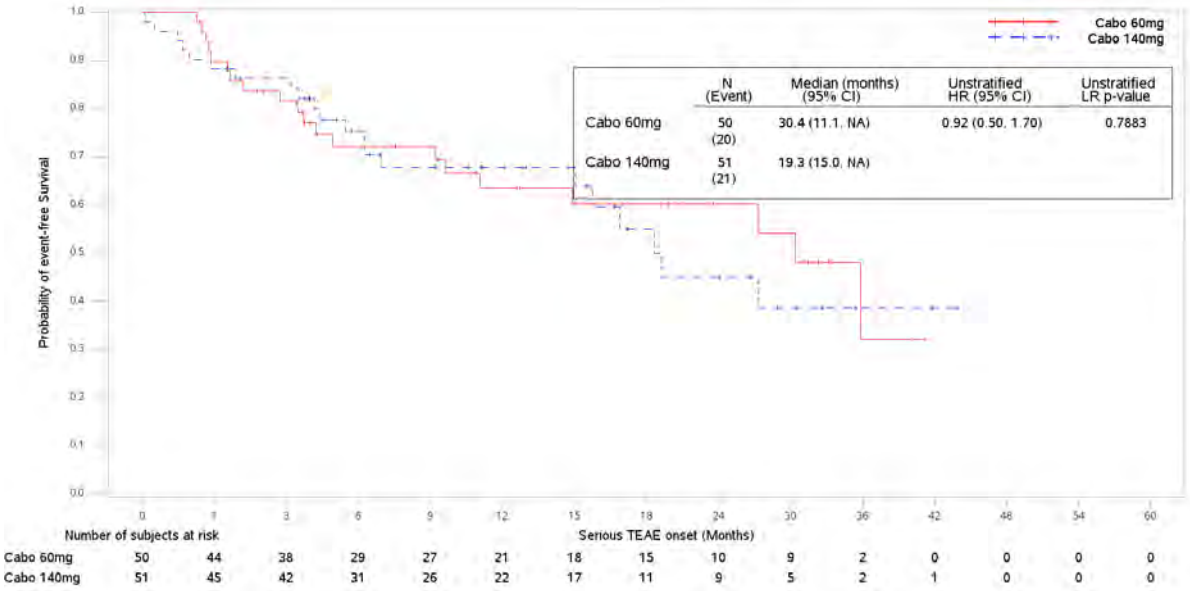


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

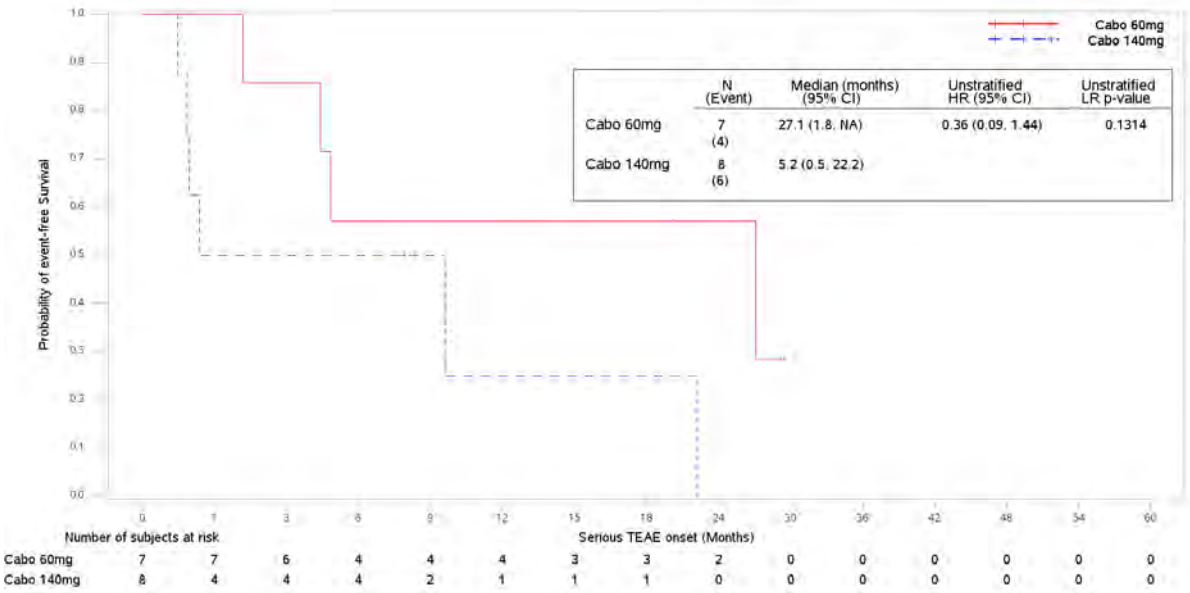


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten SUE (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

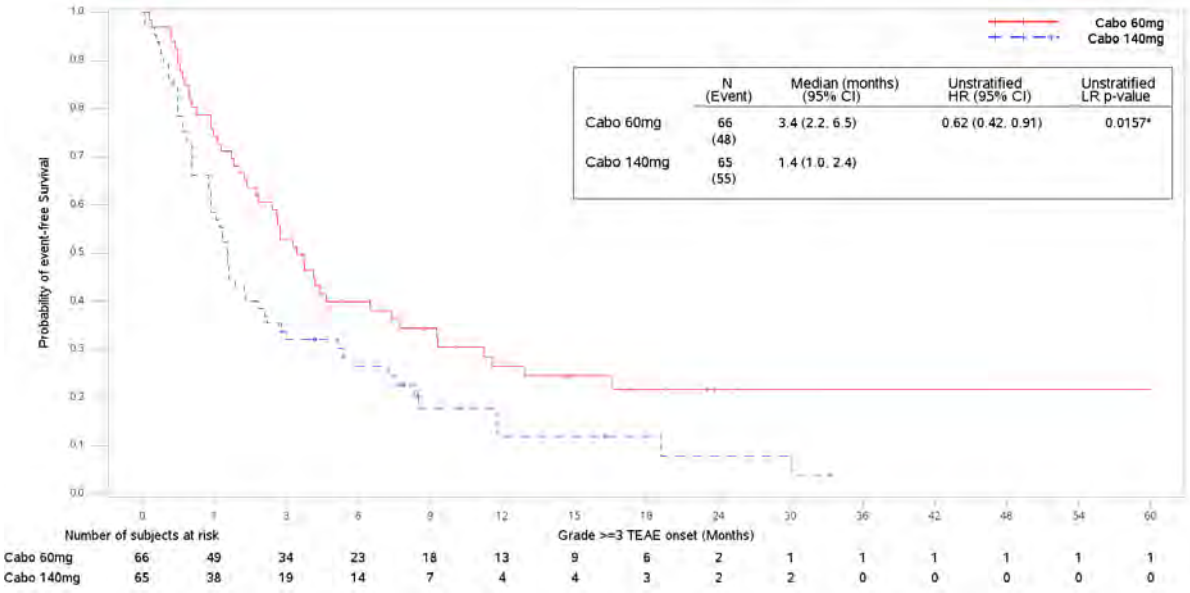


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

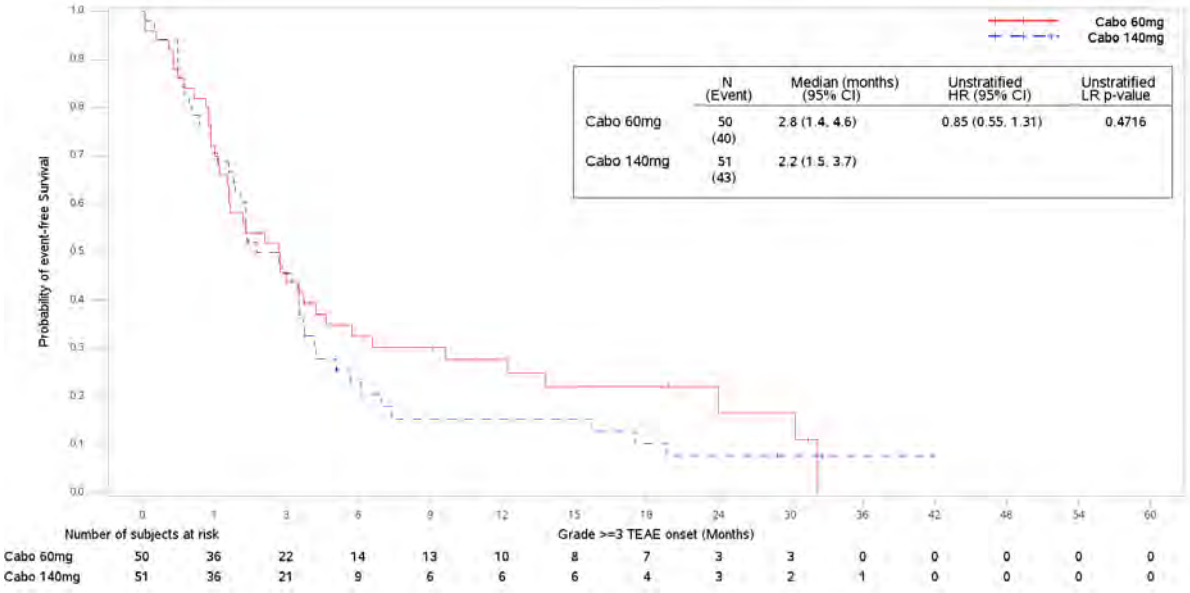


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

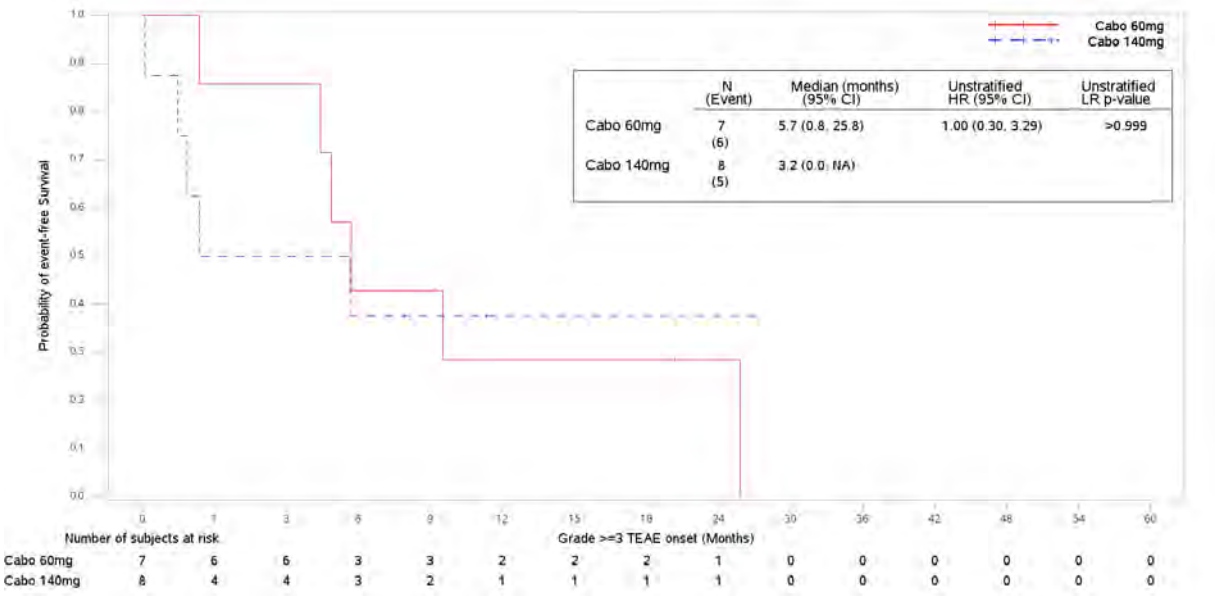


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

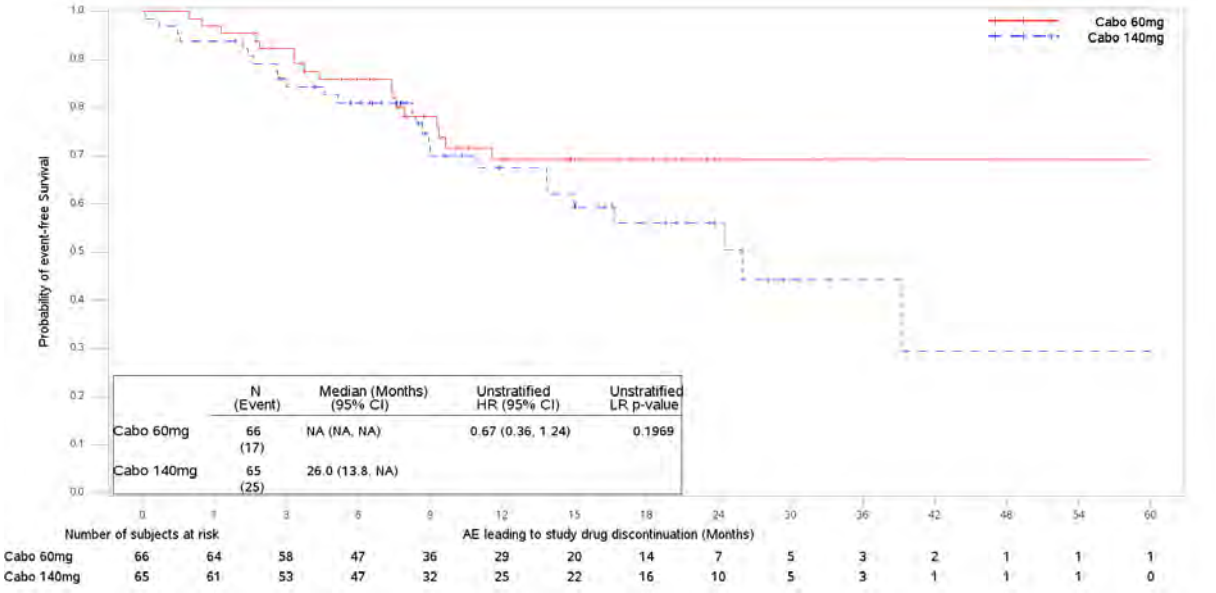


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

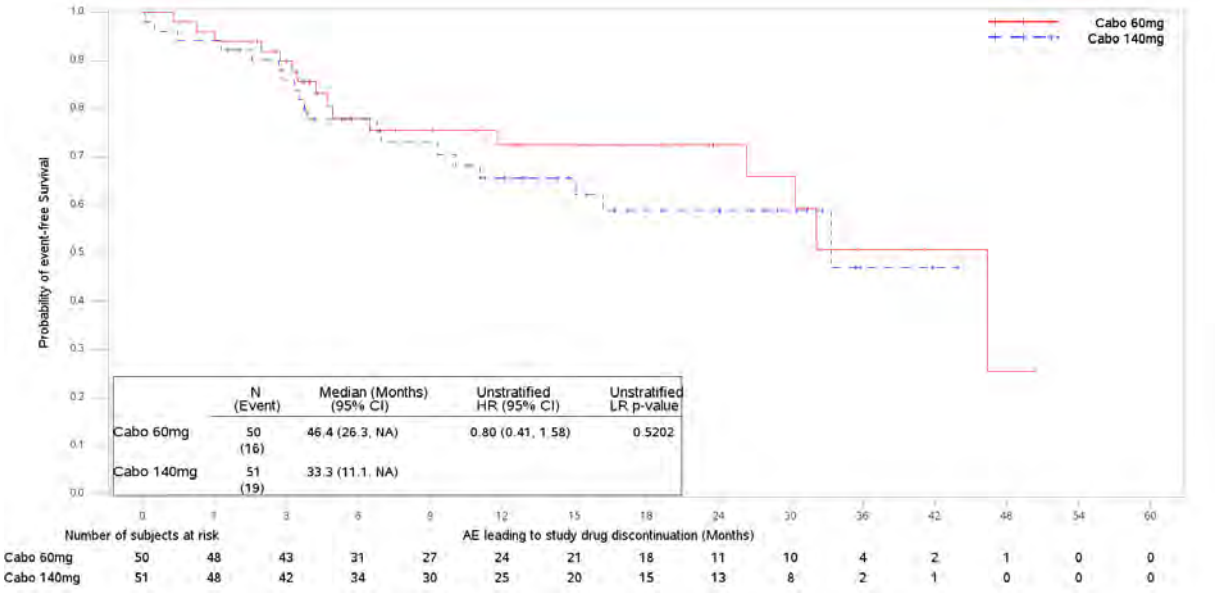


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

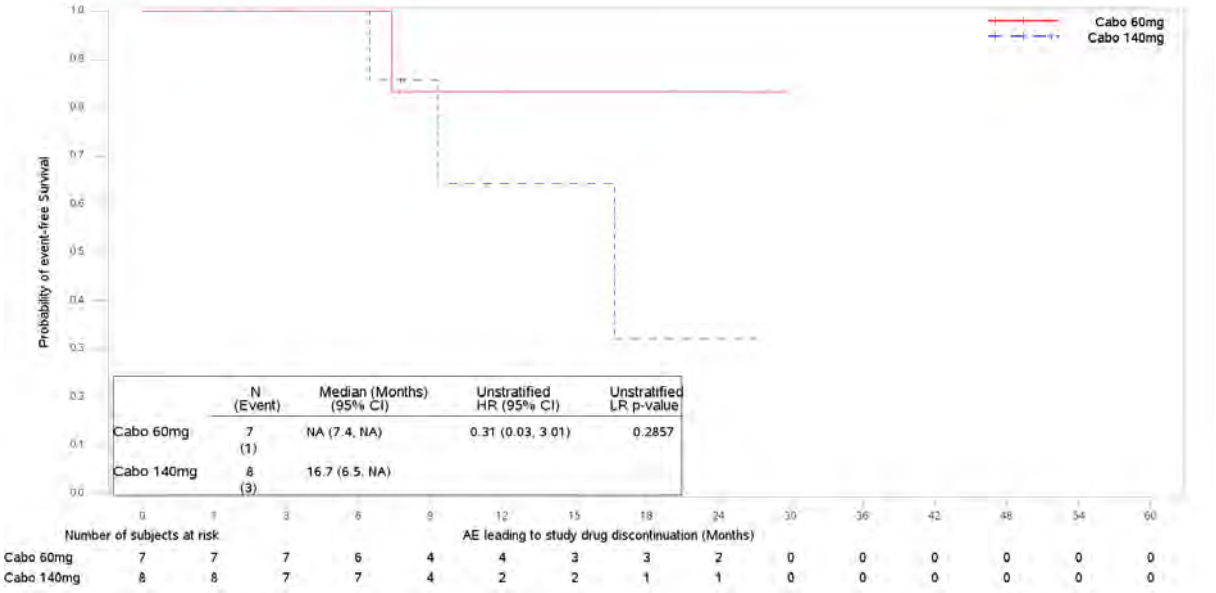


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – EXAM-Studie

In Tabelle 4-39 werden die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – zur finalen Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) und supportiven Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie (XL184-301) dargestellt. Es traten insgesamt wenige Ereignisse im Placebo-Arm auf, weshalb die Berechnung einer Hazard Ratio in einigen Fällen (mit 0 Ereignissen in einem Arm) nicht aussagekräftig ist. Aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahlen wird auf eine Darstellung nach Schweregrad verzichtet. Die Rate der Ereignisse war im Cabozantinib-Arm höher, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant ist. Die Ergebnisse zu beiden Analysezeitpunkten sind vergleichbar.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven zu den aussagekräftigen Analysen der Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse dargestellt.

Tabelle 4-39: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Zeit bis zur ersten nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3	214	9 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2895	2,94 [0,36; 23,83]
Zeit bis zur ersten Venenthrombose	214	19 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3025	1,92 [0,54; 6,80]
Zeit bis zur ersten gastrointestinalen Perforation	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten gastrointestinalen Fistel	214	4 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zum ersten Intra-abdominal- oder Beckenabszess	214	8 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose	214	7 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zum ersten Abszess	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten nicht-gastrointestinalen Fistel	214	8 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten Osteonekrose	214	3 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten hepatozellulären Toxizität	214	6 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3408	2,69 [0,32; 22,50]
Zeit bis zur ersten Pankreatitis	214	6 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7374	1,45 [0,16; 13,15]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
Zeit bis zum ersten nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3	214	7 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3219	2,78 [0,34; 22,84]
Zeit bis zur ersten Venenthrombose	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3701	1,78 [0,50; 6,41]
Zeit bis zur ersten gastrointestinalen Perforation	214	5 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten gastrointestinalen Fistel	214	2 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zum ersten Intra-abdominal- oder Beckenabszess	214	5 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose	214	5 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zum ersten Abszess	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten nicht-gastrointestinalen Fistel	214	8 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten Osteonekrose	214	3 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Zeit bis zur ersten hepatozellulären Toxizität	214	6 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3298	2,75 [0,33; 22,90]
Zeit bis zur ersten Pankreatitis	214	5 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8164	1,30 [0,14; 11,94]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem

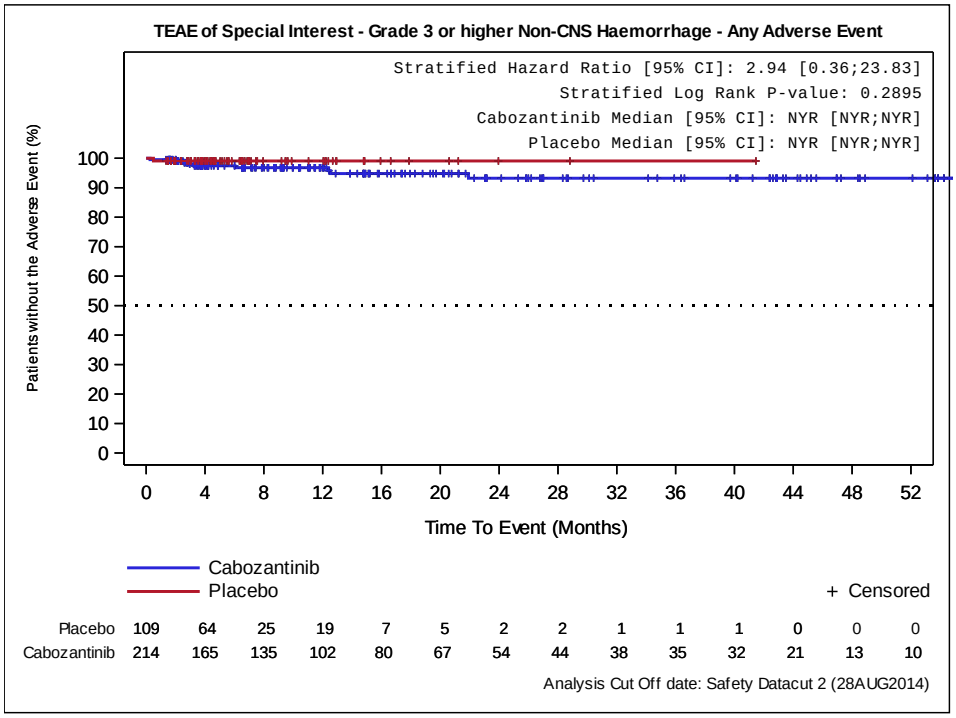


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

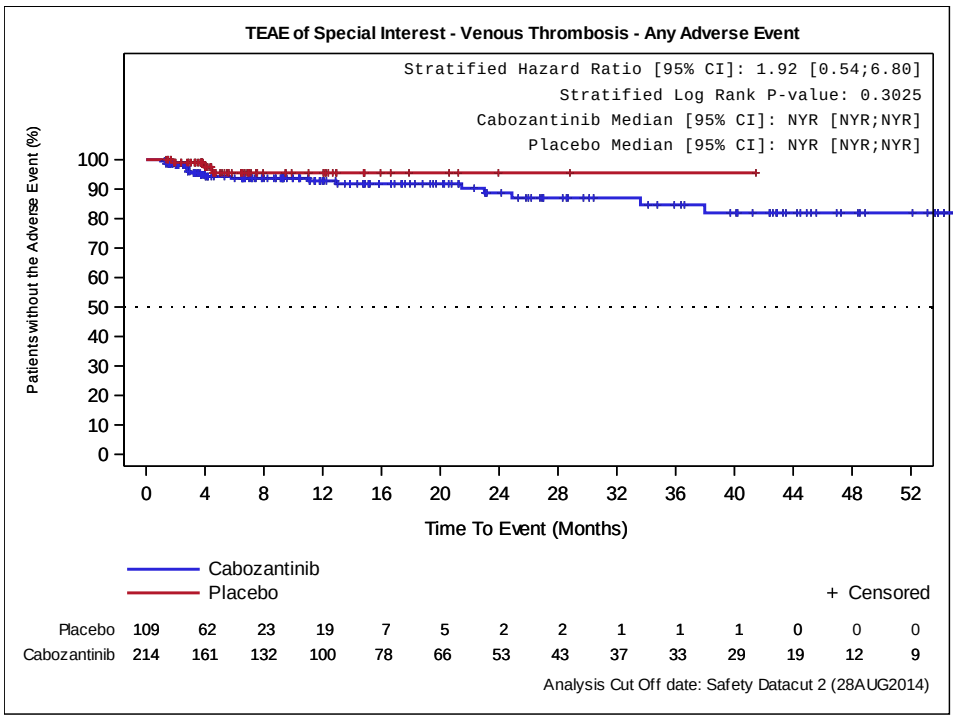


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Venenthrombose – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

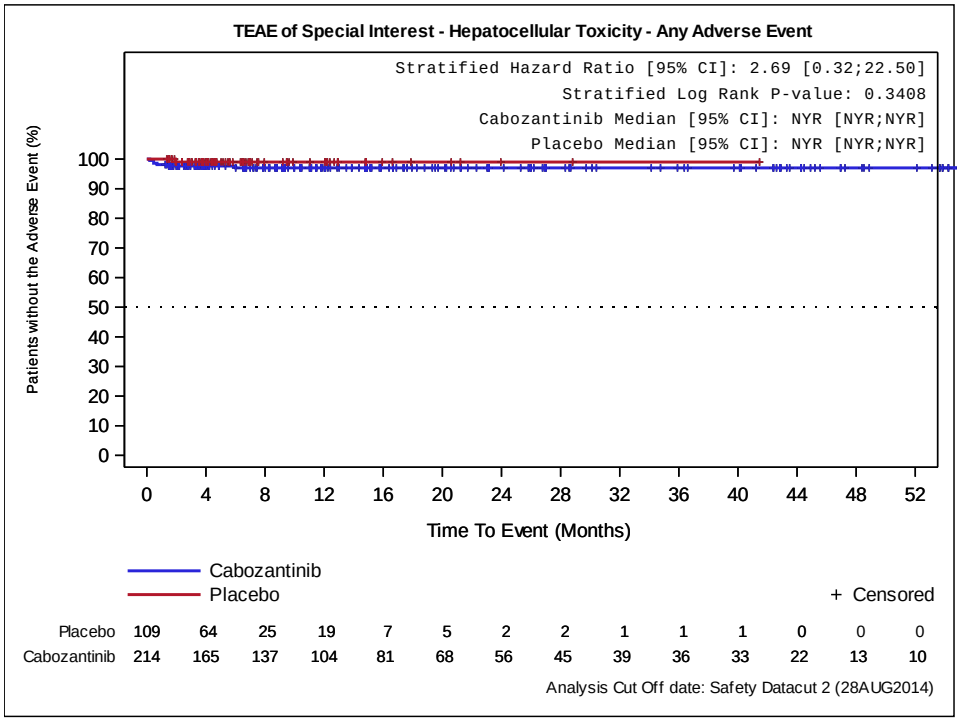


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten hepatozellulären Toxizität – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

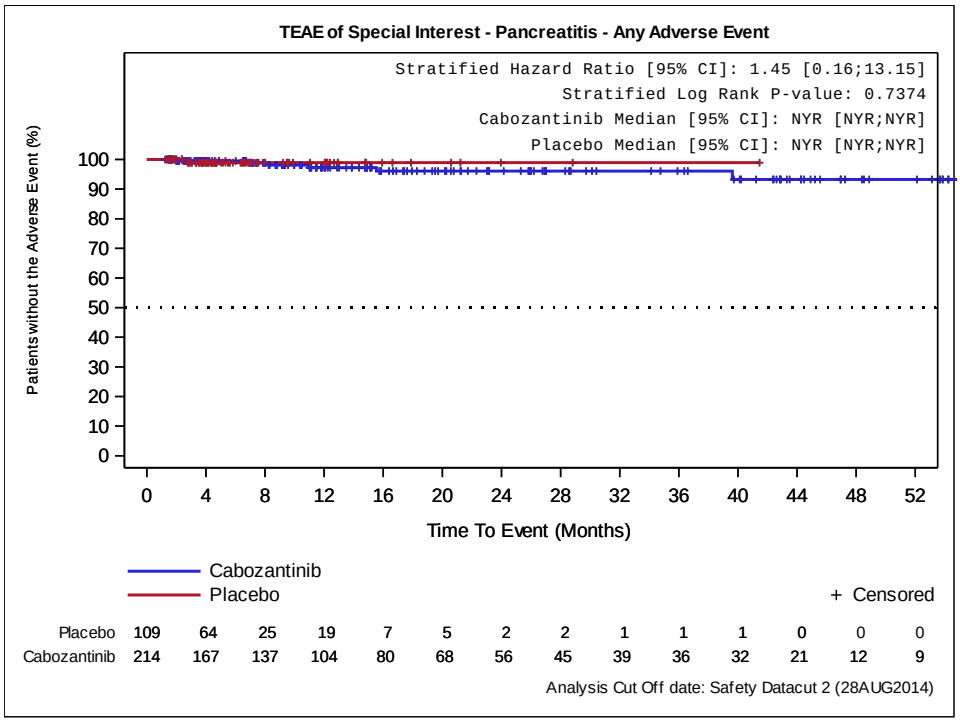


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Pankreatitis – Finale Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) der EXAM-Studie

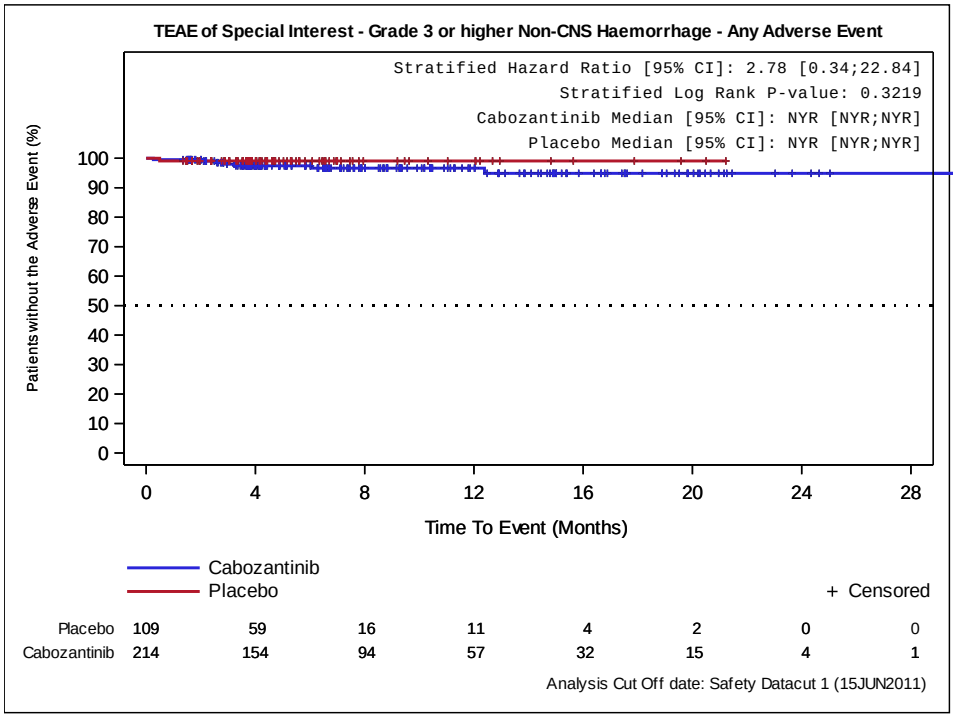


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zum ersten nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

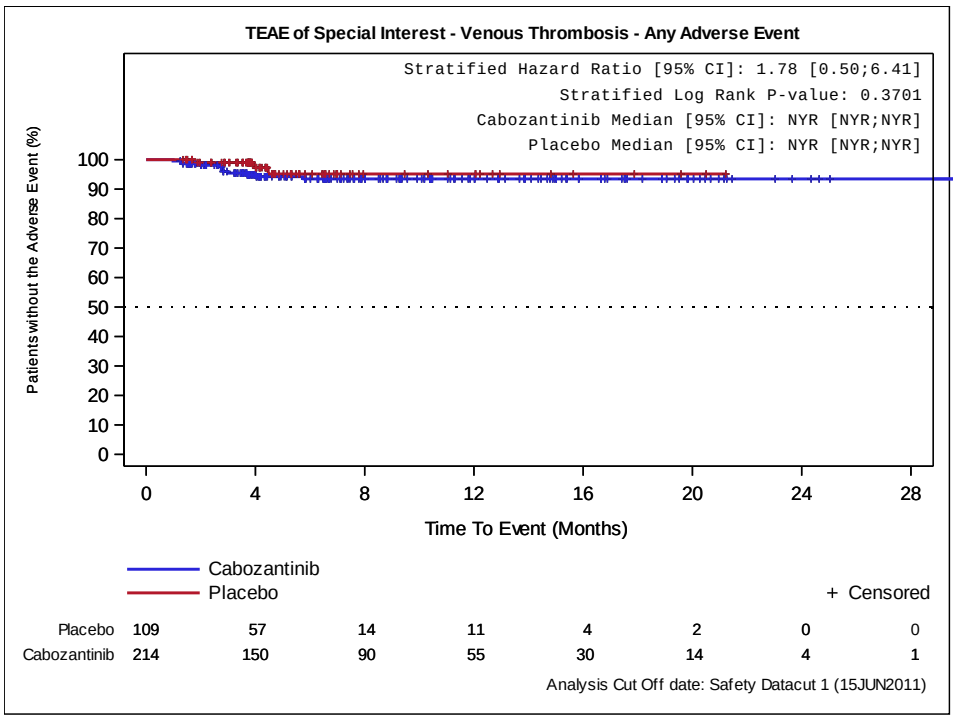


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Venenthrombose – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

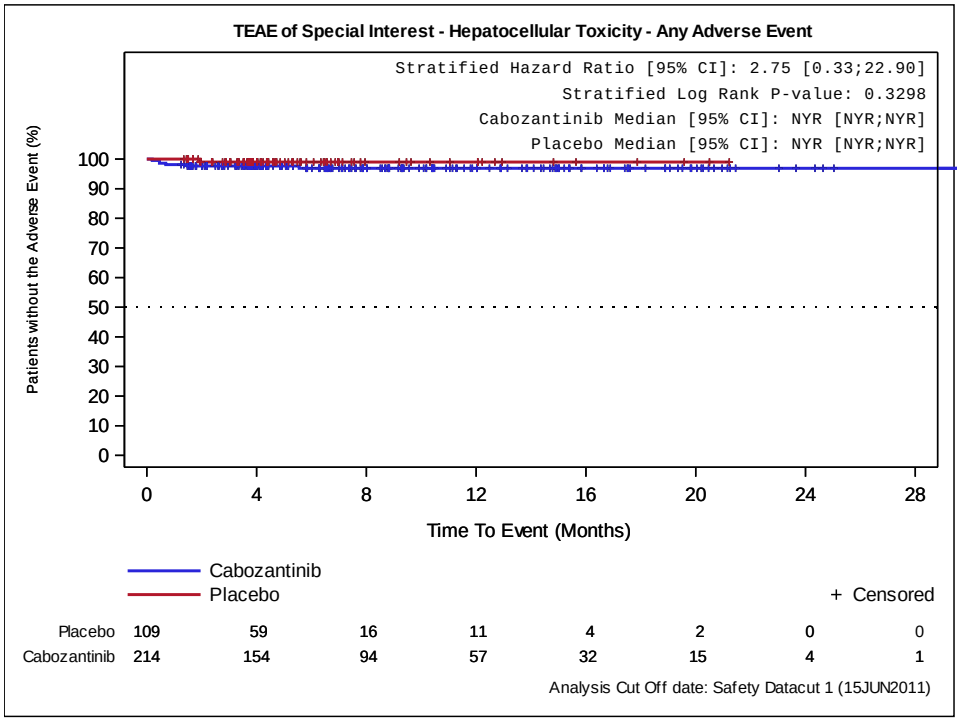


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten hepatozellulären Toxizität – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

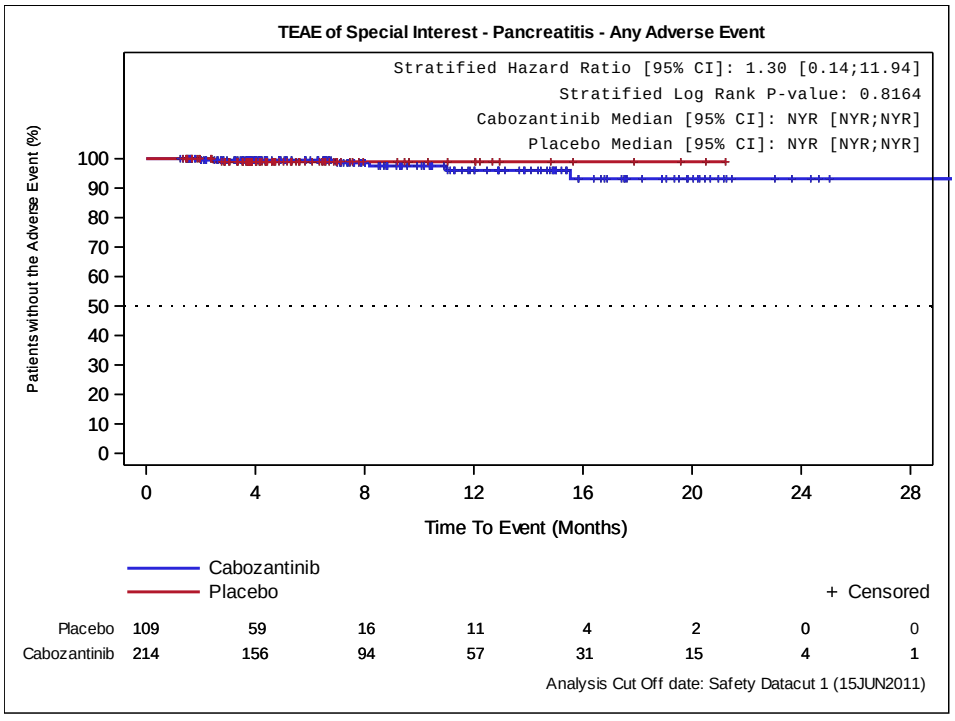


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurve für Verträglichkeit - Zeit bis zur ersten Pankreatitis – Supportive Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) der EXAM-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, wurde die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppe RET-M918T-Mutationsstatus der Studie EXAM geprüft. Da für alle UE von besonderem Interesse in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind, wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – EXAMINER-Studie

In Tabelle 4-40, Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42 werden die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (UE, SUE und UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) – zum Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie (XL184-401) dargestellt. Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven zu den aussagekräftigen Analysen der Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-40: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Abdominalschmerz	123	38 (31)	n. b. [24,1; n. b.]	124	36 (29)	n. b. [24,3; n. b.]	0,7100	1,09 [0,69; 1,72]
Obstipation	123	20 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	24 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5064	0,82 [0,45; 1,48]
Appetit vermindert	123	44 (36)	n. b. [16,6; n. b.]	124	46 (37)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5436	0,88 [0,58; 1,33]
Diarrhö	123	83 (67)	2,9 [1,9; 6,0]	124	90 (73)	2,1 [1,4; 3,3]	0,2014	0,82 [0,61; 1,11]
Dysgeusie	123	27 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	23 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5159	1,20 [0,69; 2,10]
Ermüdung	123	43 (35)	n. b. [22,1; n. b.]	124	48 (39)	n. b. [15,6; n. b.]	0,5356	0,88 [0,58; 1,32]
Änderungen der Haarfarbe	123	22 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	24 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7124	0,90 [0,50; 1,60]
Übelkeit	123	24 (20)	n. b. [30,2; n. b.]	124	40 (32)	n. b. [20,7; n. b.]	**0,0276**	0,57 [0,34; 0,94]
Mundschmerzen	123	28 (23)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0588	1,78 [0,97; 3,25]
Orale Stomatitis/Mukositis	123	51 (41)	n. b. [5,5; n. b.]	124	71 (57)	1.2 [0,9; n. b.]	**0,0022**	0,57 [0,40; 0,82]
Ausschlag	123	22 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	31 (25)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1265	0,65 [0,38; 1,13]
Gewicht erniedrigt	123	38 (31)	n. b. [19,4; n. b.]	124	65 (52)	7,4 [4,5; 13,9]	< **0,001**	0,50 [0,33; 0,75]
Abszess	123	7 (5,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	7 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9324	0,96 [0,33; 2,73]
Arterielle thromboembolische Ereignisse	123	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	4 (3,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6475	0,71 [0,16; 3,16]
Fistel	123	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	> 0,999	1,00 [0,20; 4,99]
Gastrointestinale Perforation	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3319	0,34 [0,04; 3,30]
Blutung	123	21 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	29 (23)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1930	0,69 [0,39; 1,21]
Lebertoxizität	123	4 (3,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4373	1,94 [0,35; 10,57]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Hypertonie	123	26 (21)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	45 (36)	n. b. [13,5; n. b.]	**0,0153**	0,55 [0,34; 0,90]
Intra-abdominal- oder Beckenabszess	123	4 (3,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3817	2,10 [0,38; 11,55]
Osteonekrose	123	9 (7,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	8 (6,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,8406	1,10 [0,42; 2,86]
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	123	67 (54)	2,8 [1,4; n. b.]	124	66 (53)	4,0 [1,5; n. b.]	0,9767	1,00 [0,71; 1,41]
Proteinurie	123	19 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	24 (19)	n. b. [32,2; n. b.]	0,4106	0,77 [0,42; 1,43]
QT verlängert	123	7 (5,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2008	2,35 [0,61; 9,10]
Nierenversagen	123	2 (1,6)	n. b. [46,0; n. b.]	124	5 (4,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1059	0,20 [0,02; 1,73]
Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	123	5 (4,1)	n. b. [34,9; n. b.]	124	6 (4,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7661	0,84 [0,25; 2,74]
Wundkomplikationen	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	5 (4,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1905	0,35 [0,07; 1,82]
Nicht-gastrointestinale Perforation	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.
IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der UE von besonderem Interesse und zu überwachenden Ereignisse zeigt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.07.2020 unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE für die niedriger dosierte Cabozantinib-Dosierung für Übelkeit (HR [95 % KI]: 0,57 [0,34; 0,94]; p = 0,0276), Orale Stomatitis/Mukositis (HR [95 % KI]: 0,57 [0,40; 0,82]; p = 0,0022), Gewicht erniedrigt (HR [95 % KI]: 0,50 [0,33; 0,75]; p = < 0,001) und Hypertonie (HR [95 % KI]: 0,55 [0,34; 0,90]; p = 0,0153).

Tabelle 4-41: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Abdominalschmerz	123	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Obstipation	123	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Appetit vermindert	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9926	0,99 [0,06; 15,78]
Diarrhö	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9660	1,04 [0,15; 7,42]
Dysgeusie	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Ermüdung	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Änderungen der Haarfarbe	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Übelkeit	123	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Mundschmerzen	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Orale Stomatitis/Mukositis	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5907	0,52 [0,05; 5,78]
Ausschlag	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Gewicht erniedrigt	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9957	0,99 [0,06; 15,87]
Abszess	123	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2712	3,33 [0,34; 32,25]
Arterielle thromboembolische Ereignisse	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9746	0,97 [0,14; 6,88]
Fistel	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9287	1,09 [0,15; 7,77]
Gastrointestinale Perforation	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3319	0,34 [0,04; 3,30]
Blutung	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	4 (3,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1880	0,26 [0,03; 2,29]
Lebertoxizität	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Hypertonie	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9957	0,99 [0,06; 15,87]
Intra-abdominal- oder Beckenabszess	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4976	2,25 [0,20; 25,16]
Osteonekrose	123	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Proteinurie	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
QT verlängert	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Nierenversagen	123	2 (1,6)	n. b. [46,0; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9640	1,07 [0,07; 17,08]
Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5729	1,97 [0,18; 21,71]
Wundkomplikationen	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Nicht-gastrointestinale Perforation	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.
IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der SUE von besonderem Interesse und zu überwachenden Ereignisse zeigt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.07.2020 unter Berücksichtigung des Zeitfaktors insgesamt wenige Ereignisse und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Cabozantinib Darreichungsformen.

Tabelle 4-42: Ereigniszeitanalysen für Verträglichkeit – schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Abdominalschmerz	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3116	0,33 [0,03; 3,17]
Obstipation	123	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Appetit vermindert	123	6 (4,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	5 (4,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7369	1,23 [0,37; 4,02]
Diarrhö	123	20 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	30 (24)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1159	0,64 [0,36; 1,12]
Dysgeusie	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Ermüdung	123	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	8 (6,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1492	1,86 [0,79; 4,39]
Änderungen der Haarfarbe	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Übelkeit	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3265	0,34 [0,04; 3,27]
Mundschmerzen	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Orale Stomatitis/Mukositis	123	6 (4,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	9 (7,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4014	0,64 [0,23; 1,81]
Ausschlag	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Gewicht erniedrigt	123	7 (5,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	16 (13)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0359**	0,40 [0,16; 0,97]
Abszess	123	4 (3,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6735	1,38 [0,31; 6,19]
Arterielle thromboembolische Ereignisse	123	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Fistel	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9543	1,08 [0,07; 17,35]
Gastrointestinale Perforation	123	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3319	0,34 [0,04; 3,30]
Blutung	123	3 (2,4)	n. b. [35,9; n. b.]	124	5 (4,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4689	0,59 [0,14; 2,48]
Lebertoxizität	123	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5407	2,08 [0,19; 23,05]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Hypertonie	123	9 (7,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	13 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3726	0,68 [0,29; 1,59]
Intra-abdominal- oder Beckenabszess	123	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6196	1,57 [0,26; 9,47]
Osteonekrose	123	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6467	1,52 [0,25; 9,11]
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	123	9 (7,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2128	0,59 [0,26; 1,36]
Proteinurie	123	4 (3,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7598	1,26 [0,28; 5,72]
QT verlängert	123	3 (2,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Nierenversagen	123	2 (1,6)	n. b. [46,0; n. b.]	124	2 (1,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6151	0,55 [0,05; 6,02]
Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	123	3 (2,4)	n. b. [34,9; n. b.]	124	1 (0,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3174	3,00 [0,31; 28,84]
Wundkomplikationen	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Nicht-gastrointestinale Perforation	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	123	0 (0)	–	124	0 (0)	–	–	–

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.
IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der schweren UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachenden Ereignisse zeigt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.07.2020 unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) für die niedriger dosierte Cabozantinib-Dosierung für Gewicht erniedrigt (HR [95 % KI]: 0,40 [0,16; 0,97]; p = 0,0359).

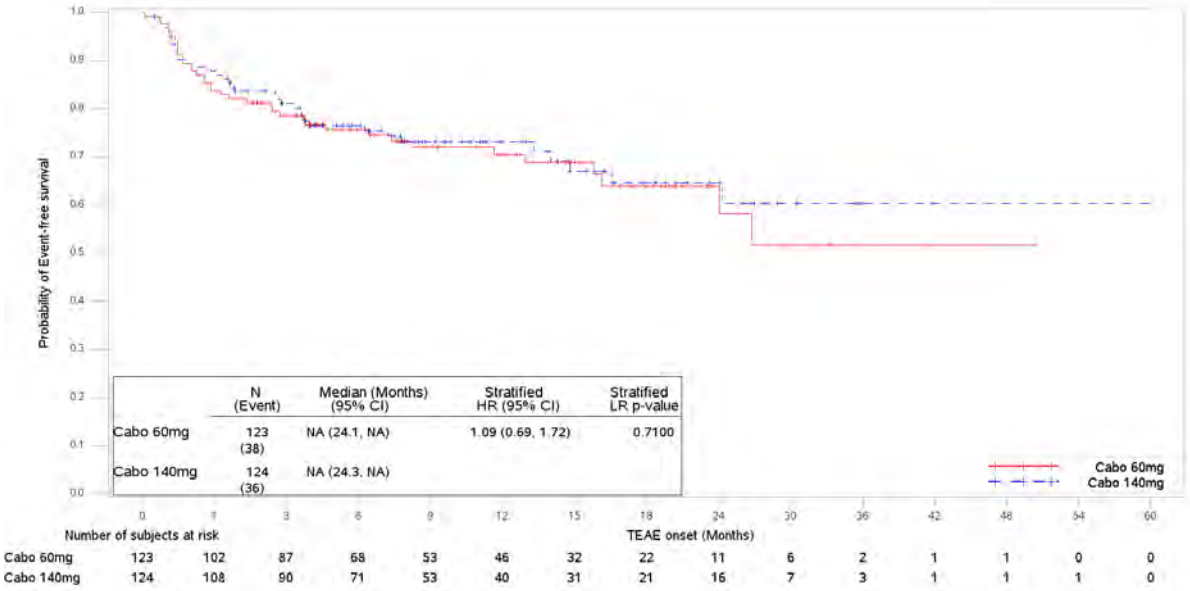


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

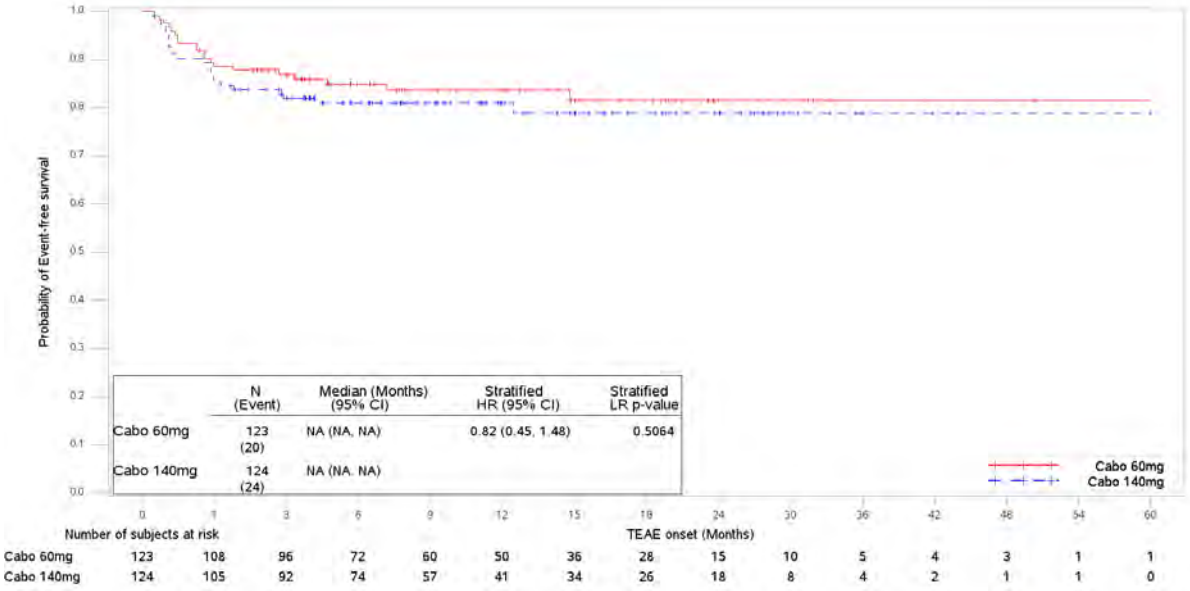


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

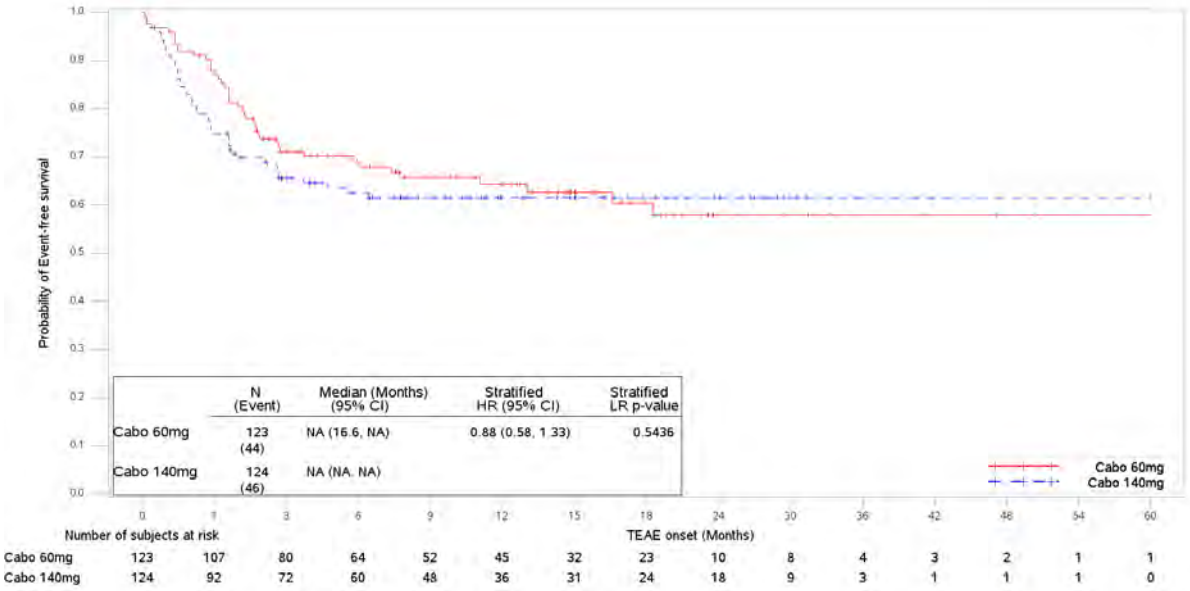


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

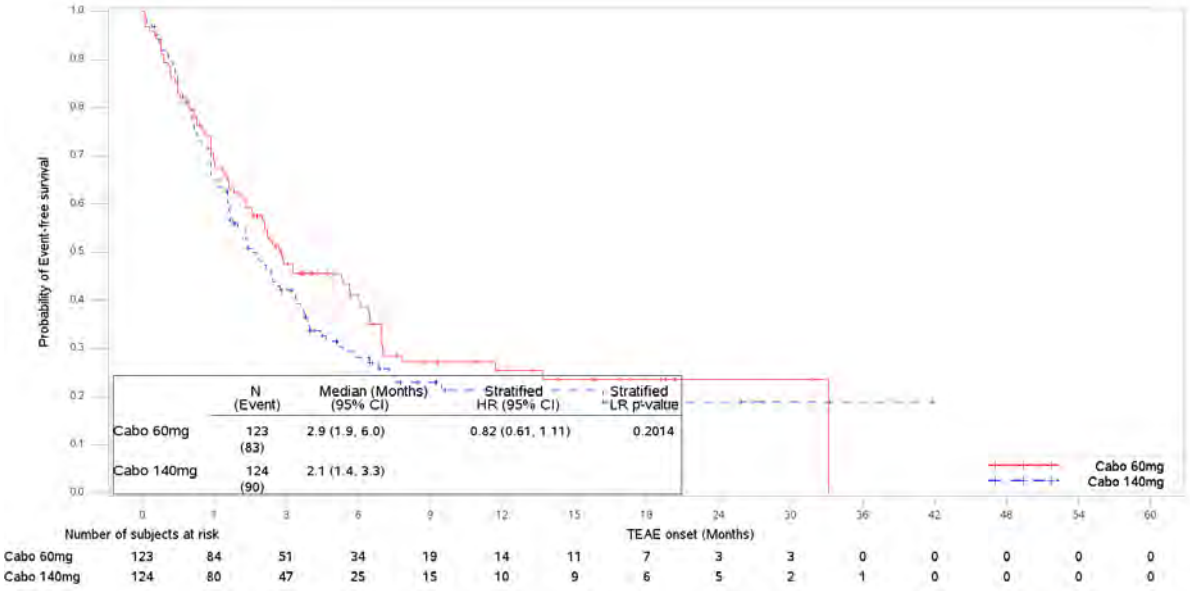


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

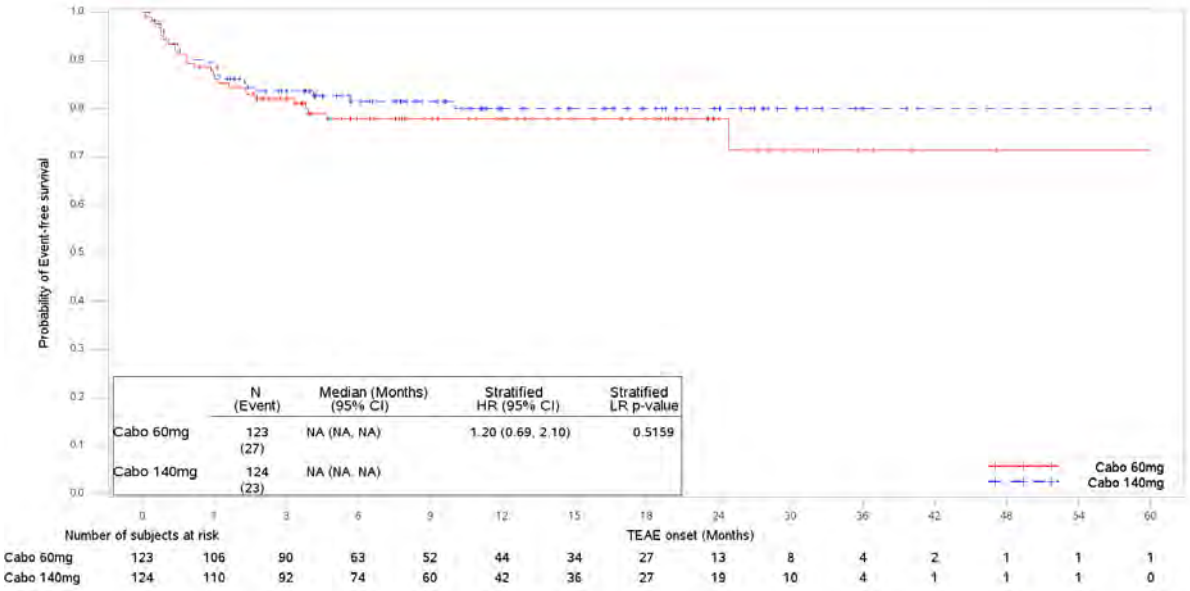


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Dysgeusie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

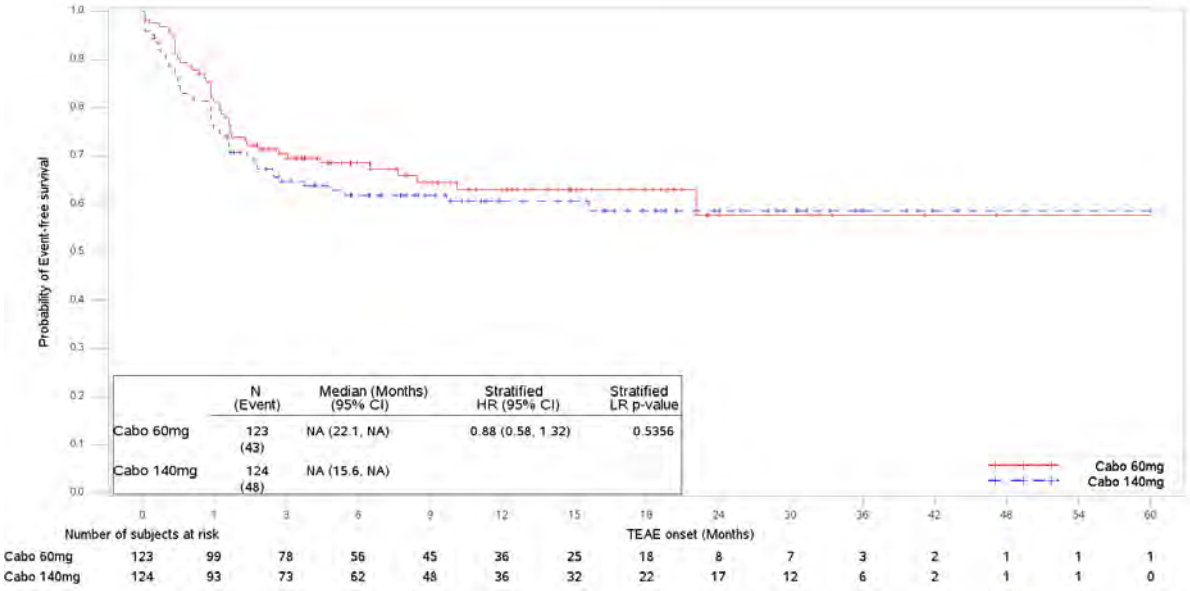


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

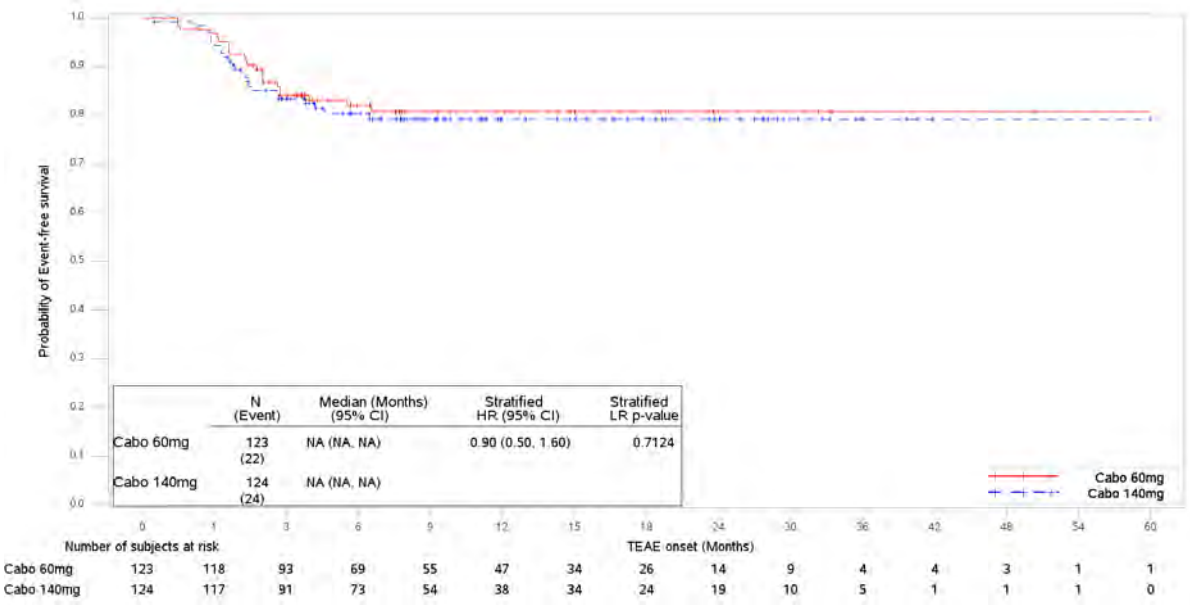


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Änderungen der Haarfarbe – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

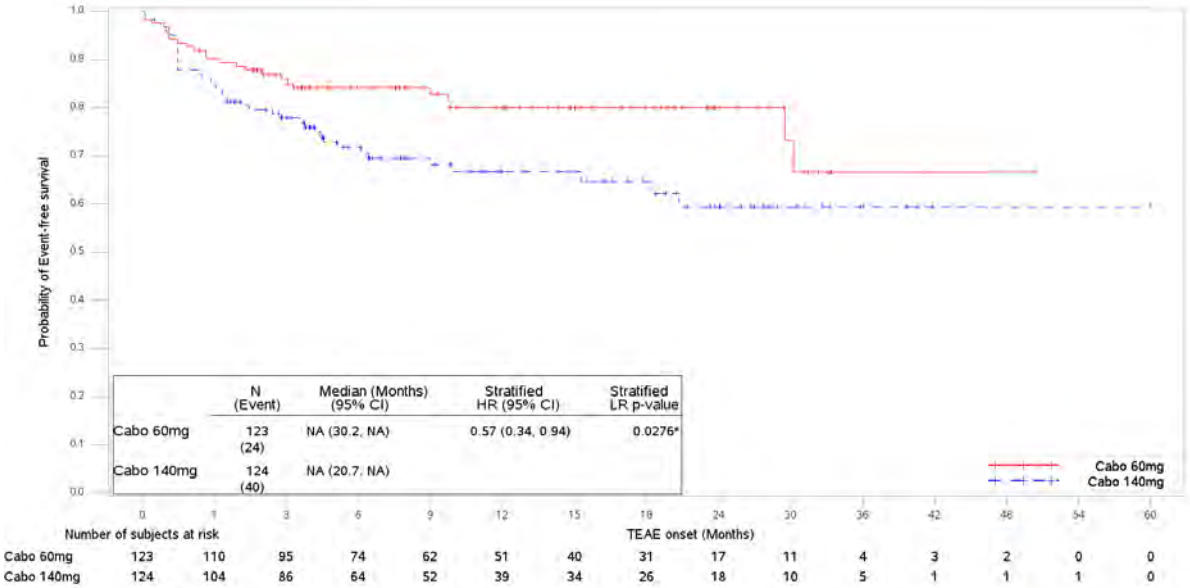


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

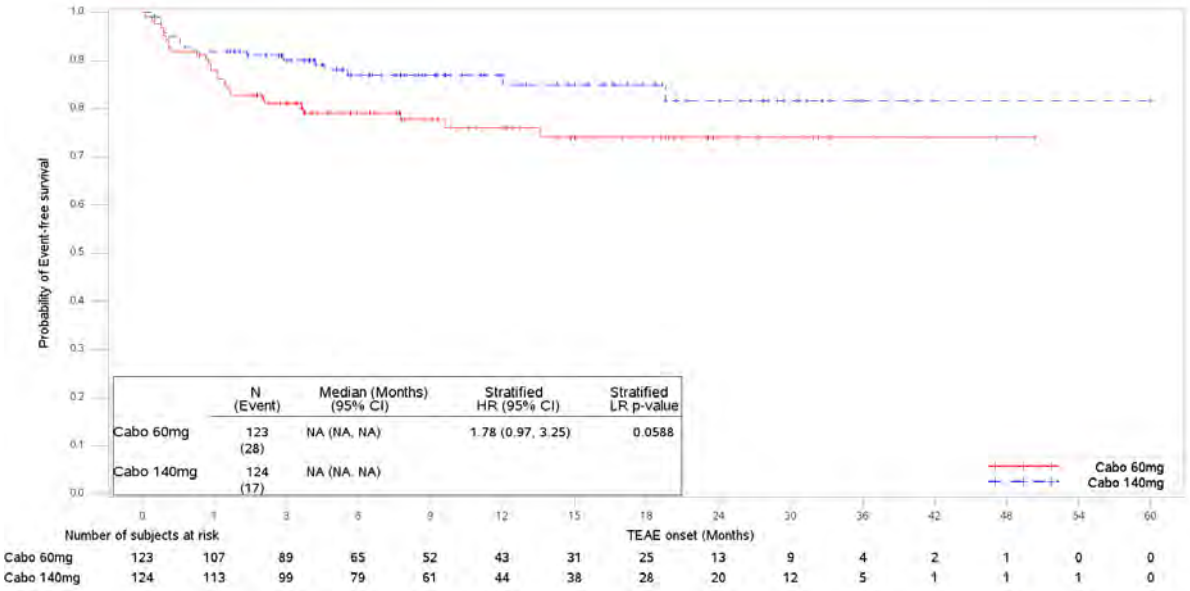


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

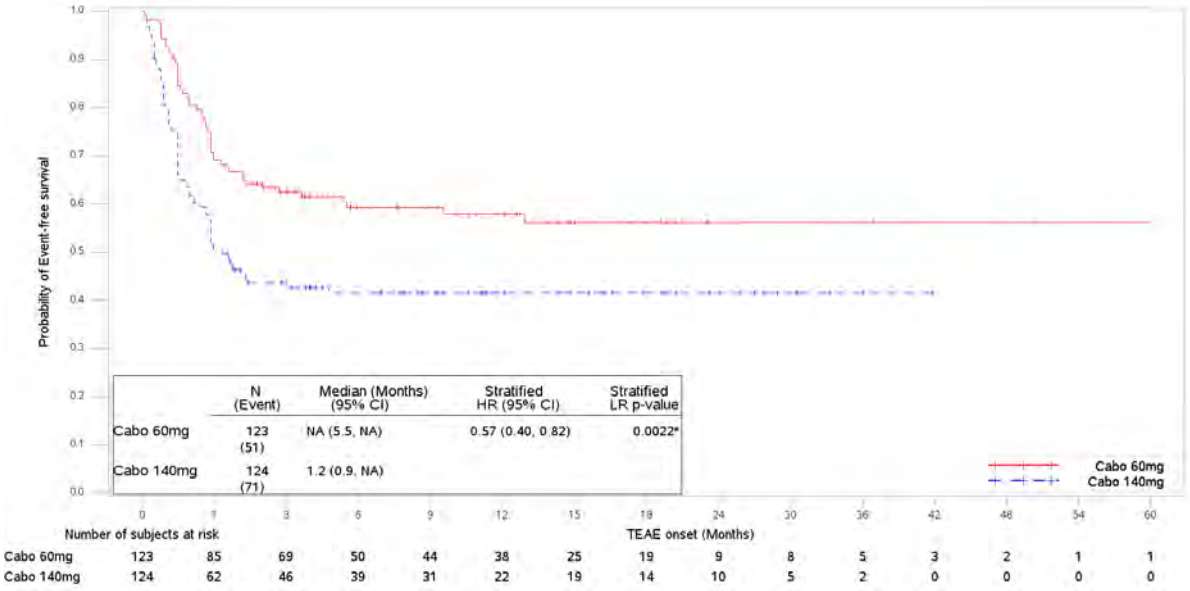


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

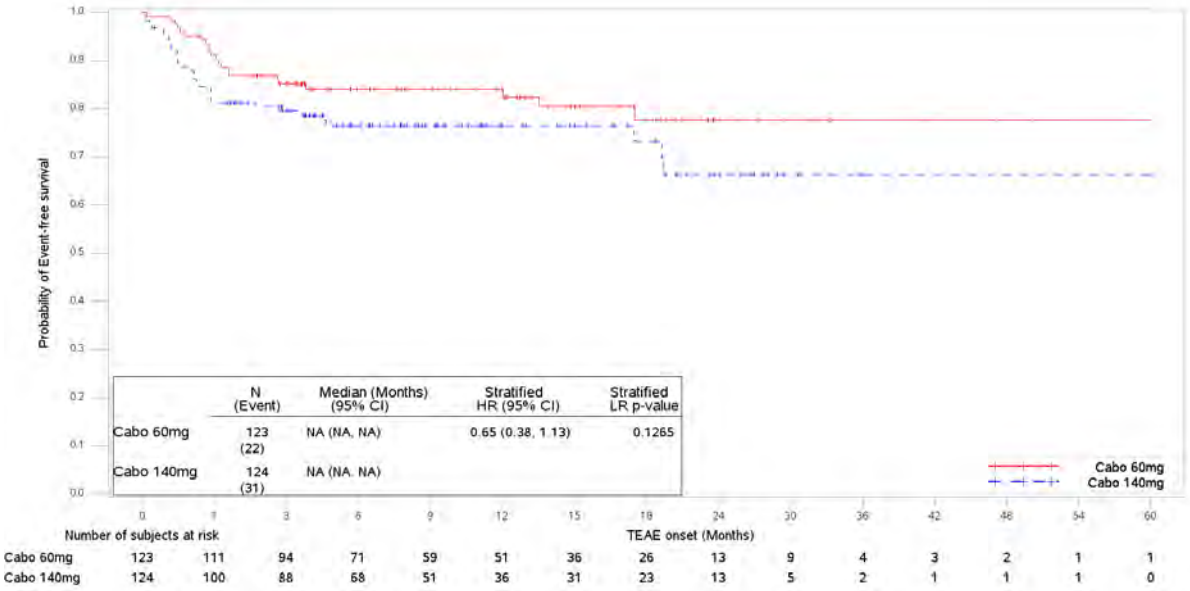


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

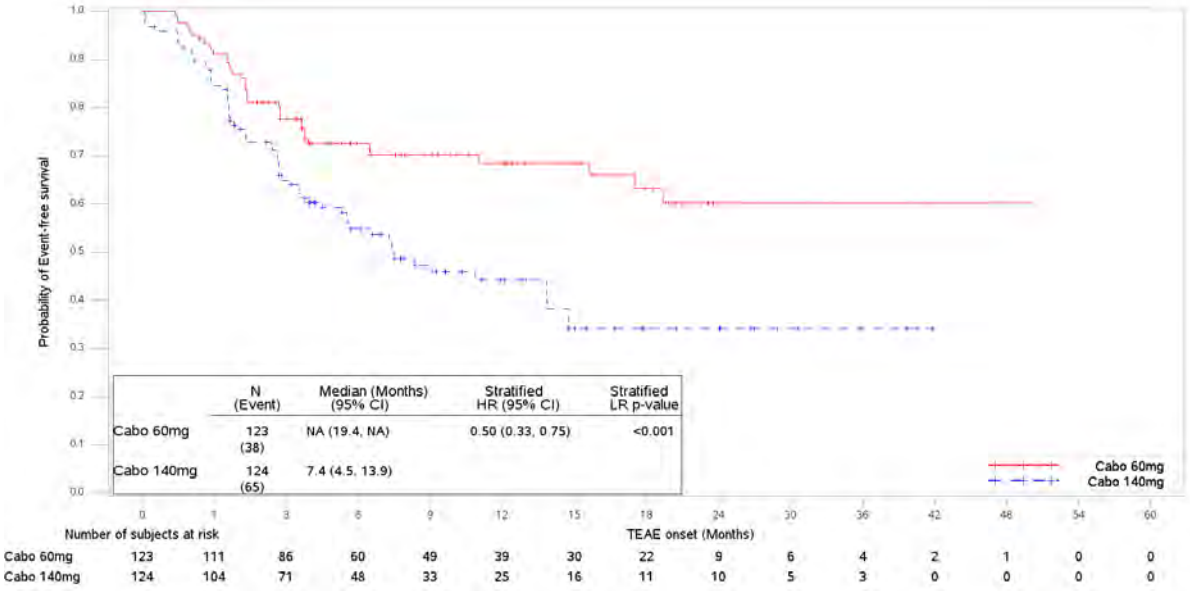


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

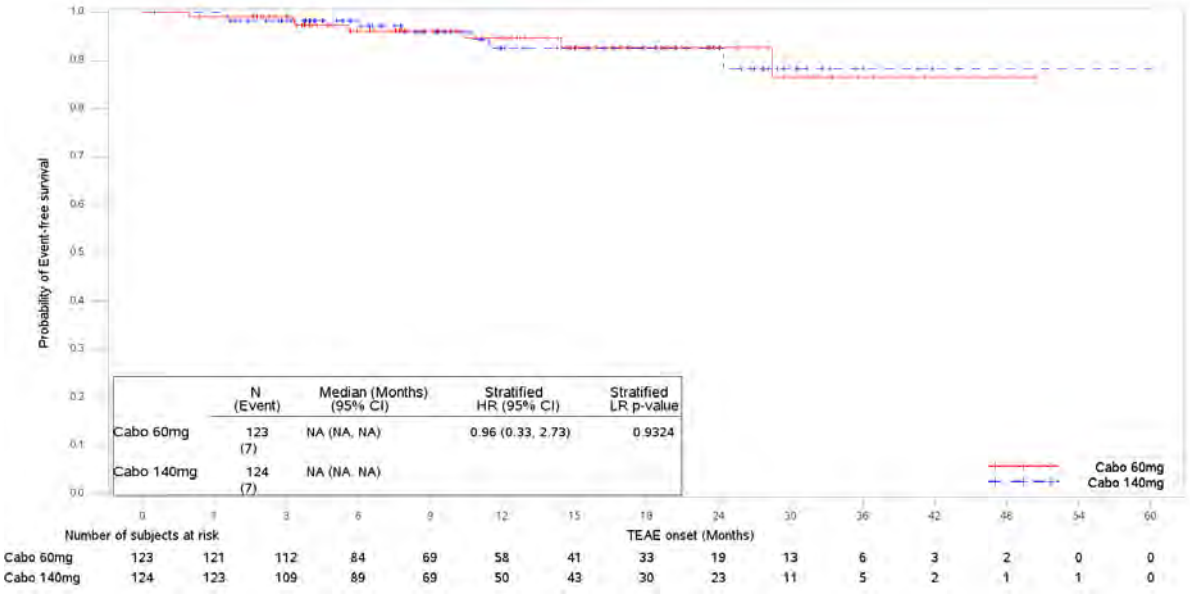


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

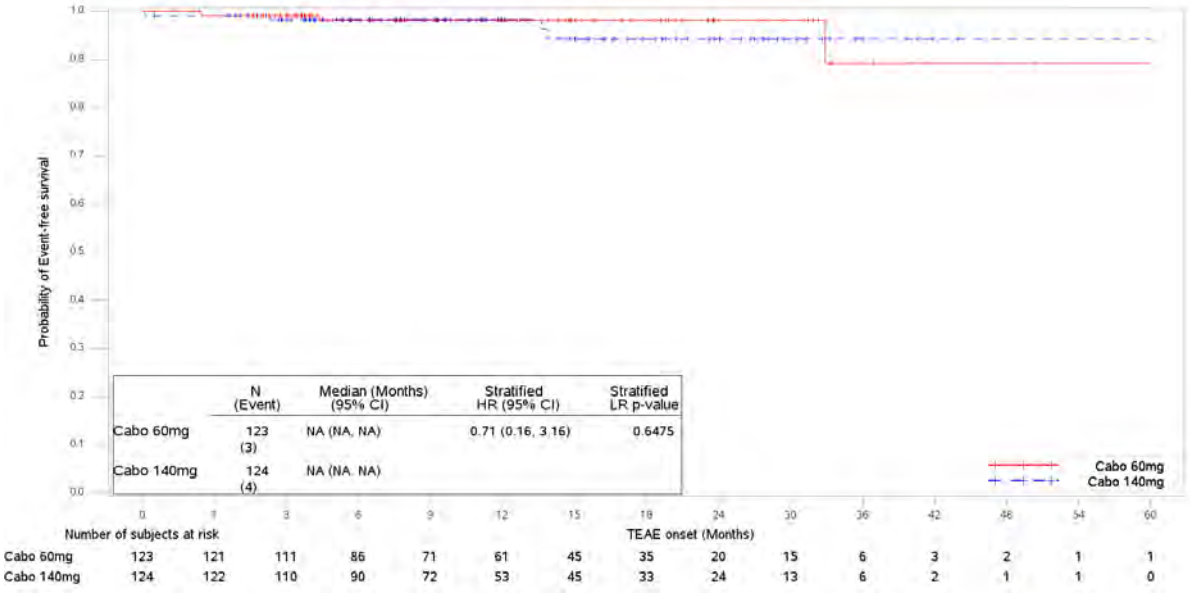


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Arterielle thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

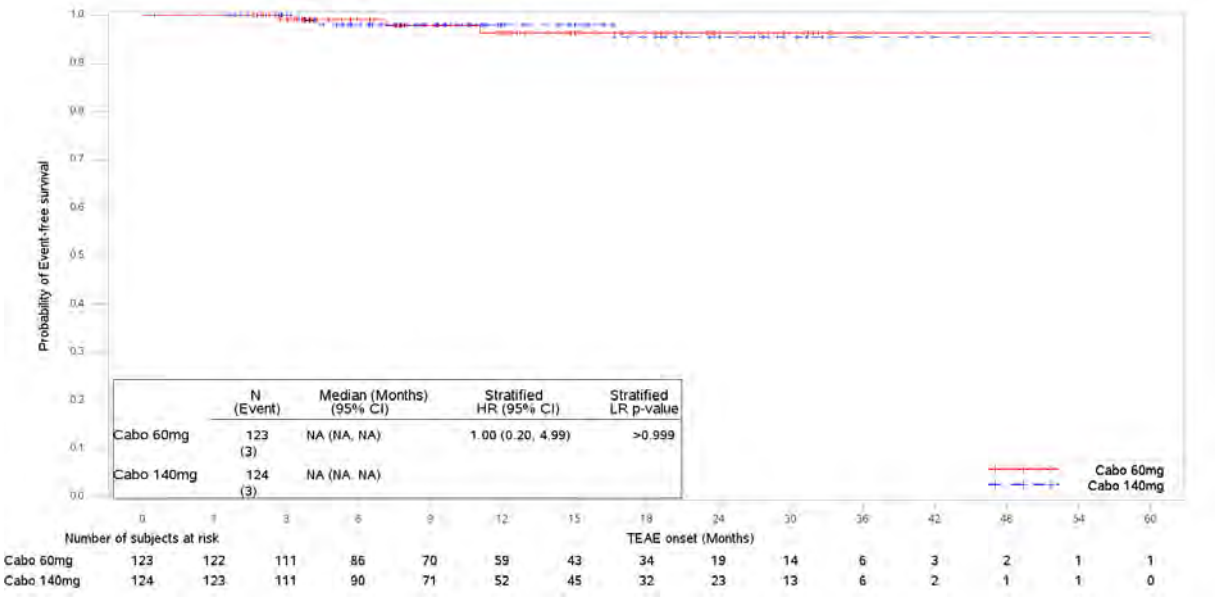


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Fistel – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

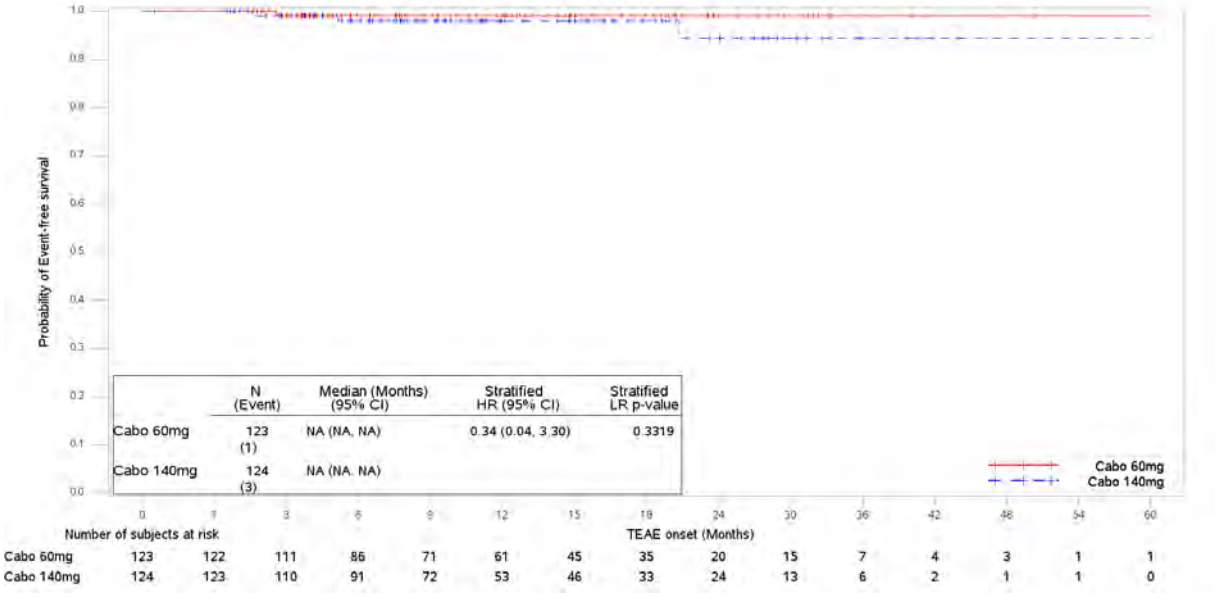


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gastrointestinale Perforation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

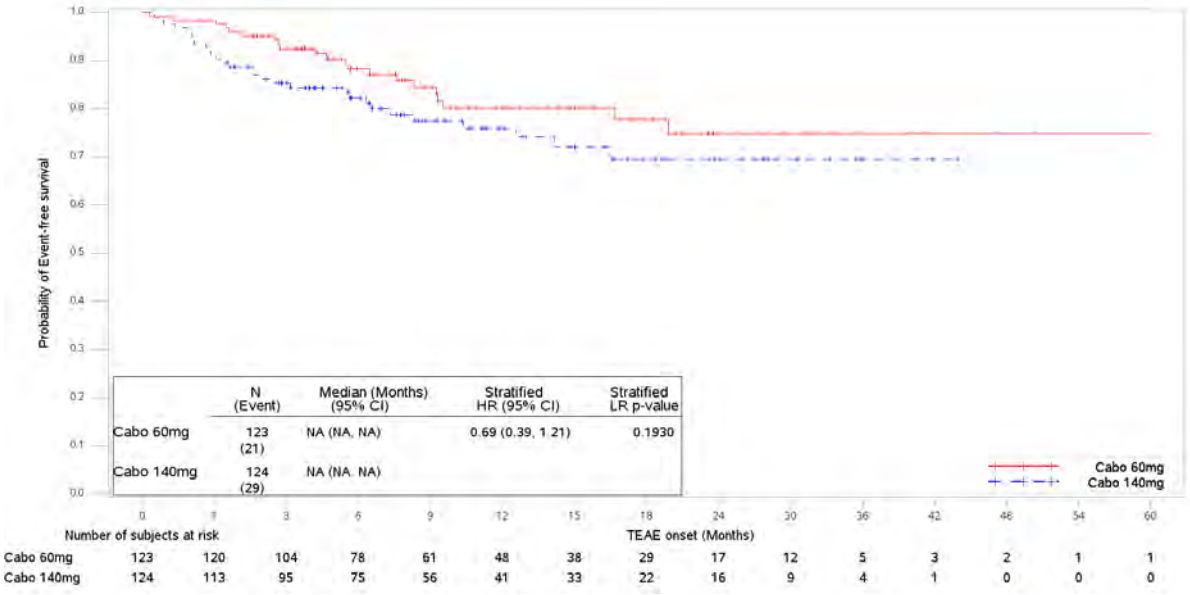


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

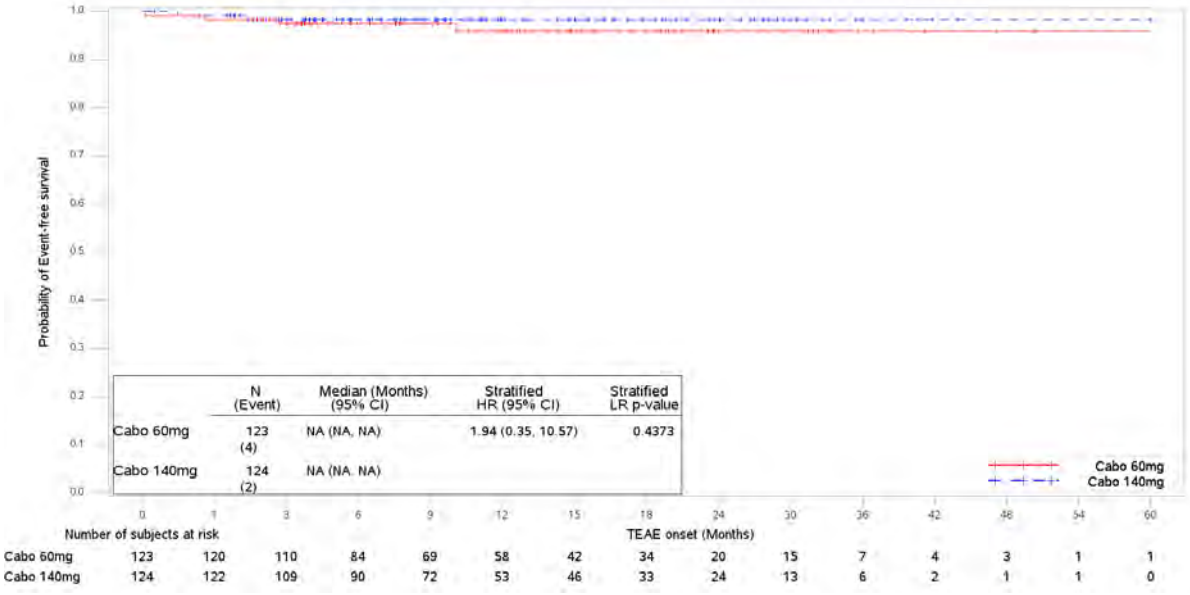


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Lebertoxizität – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

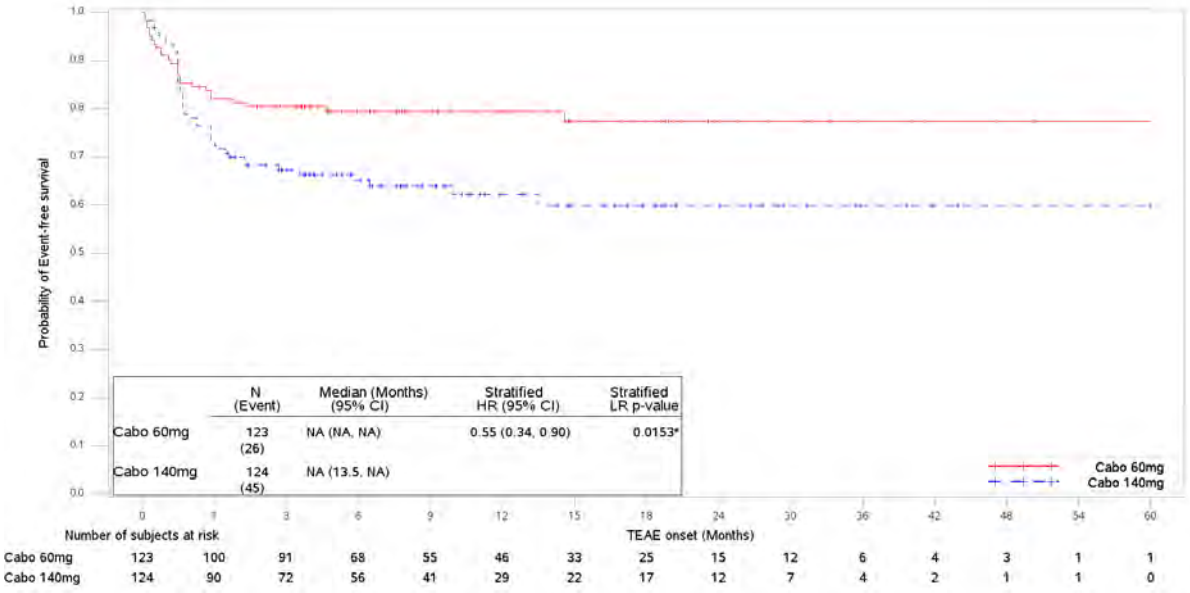


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

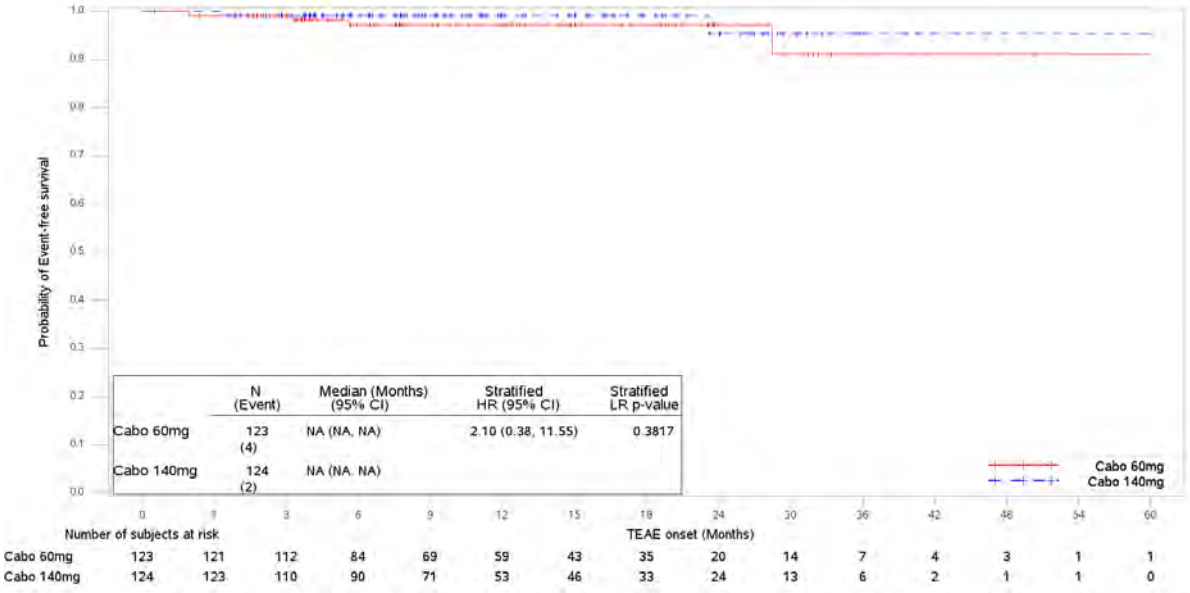


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Intra-abdominal- oder Beckenabszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

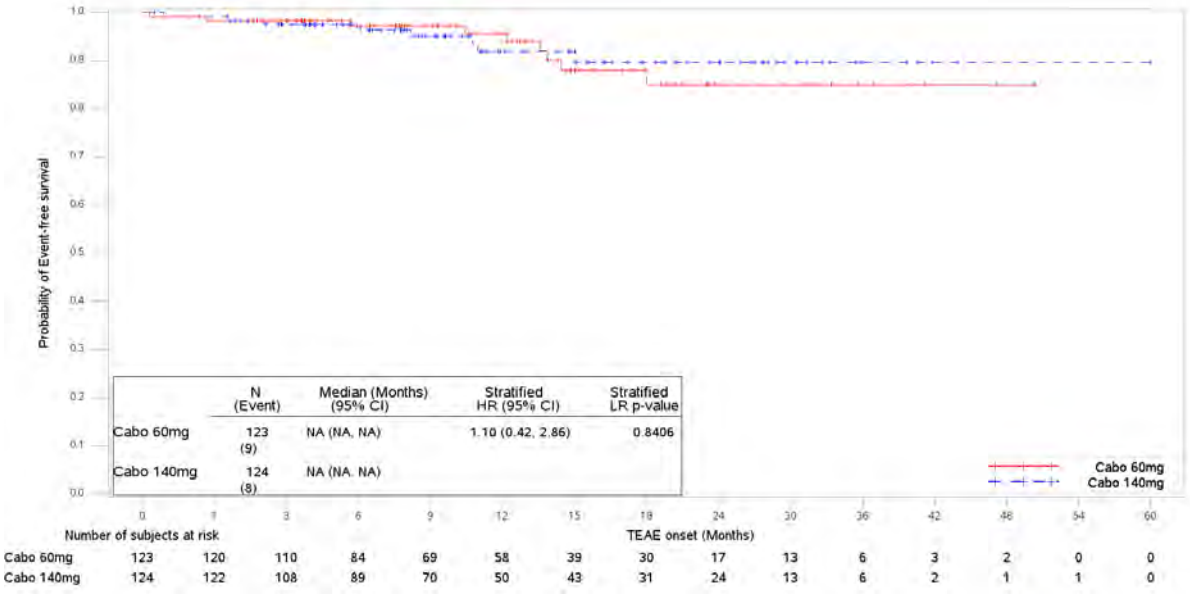


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Osteonekrose – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

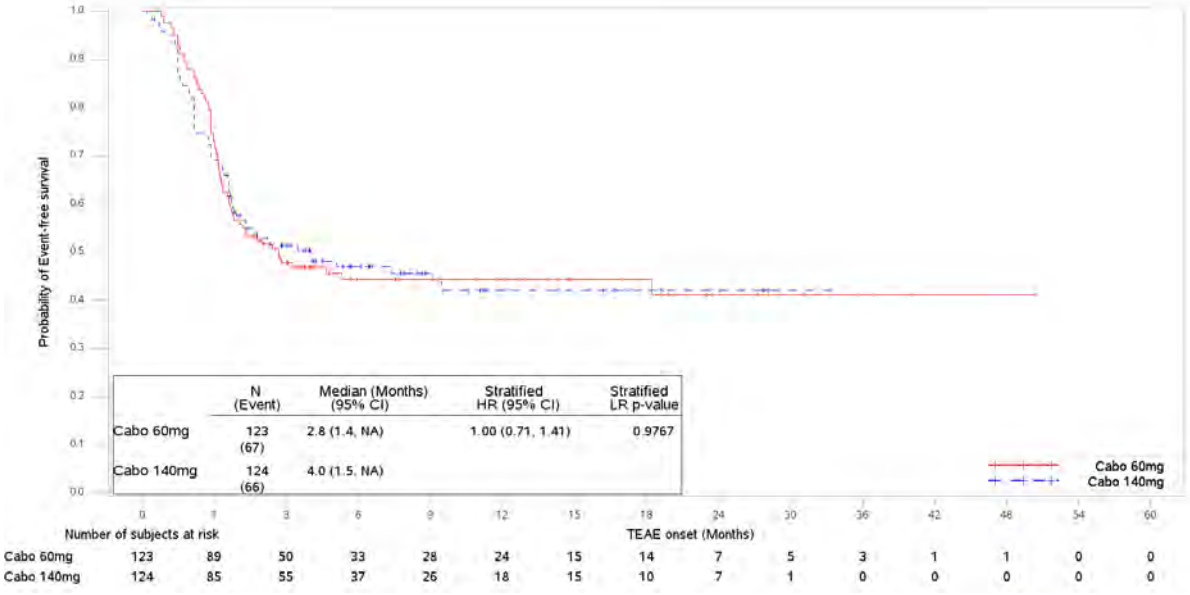


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

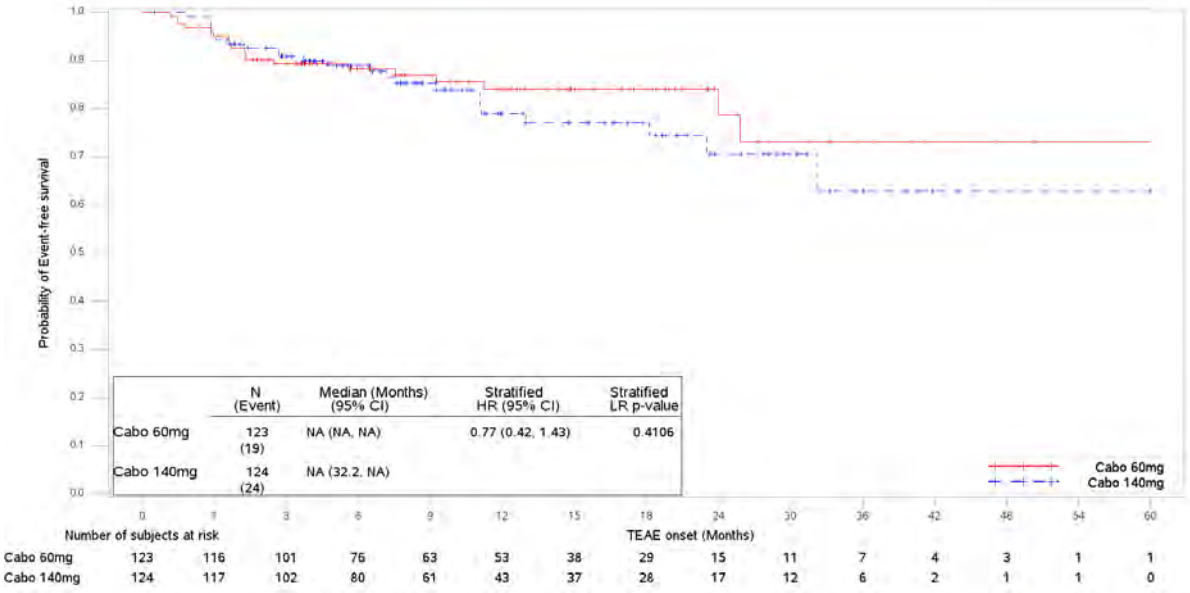


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

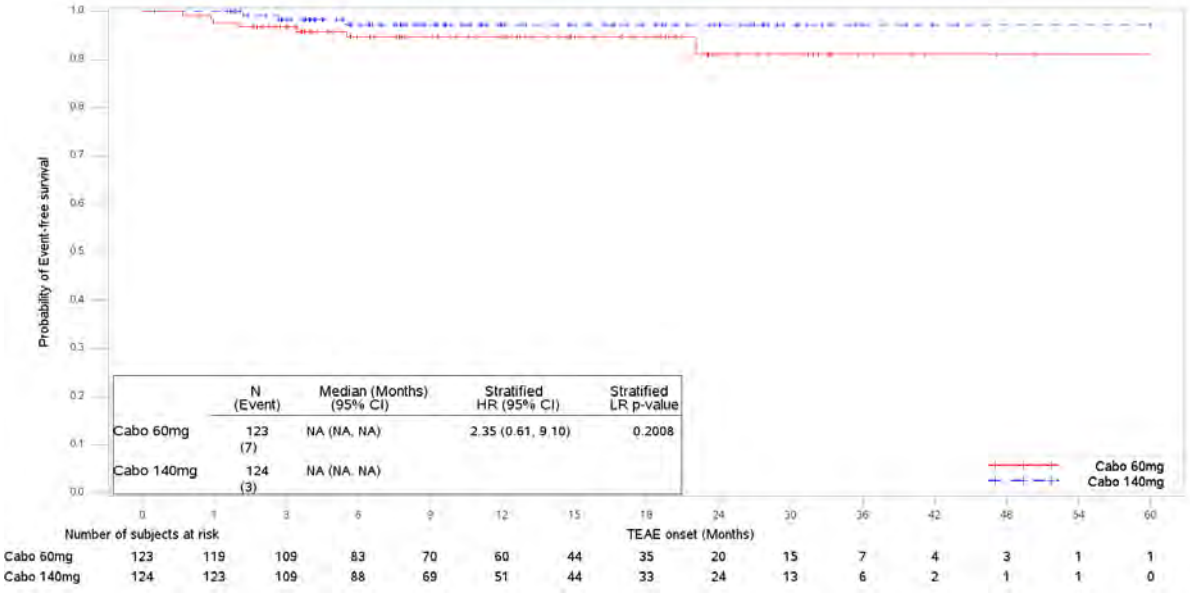


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - QT verlängert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

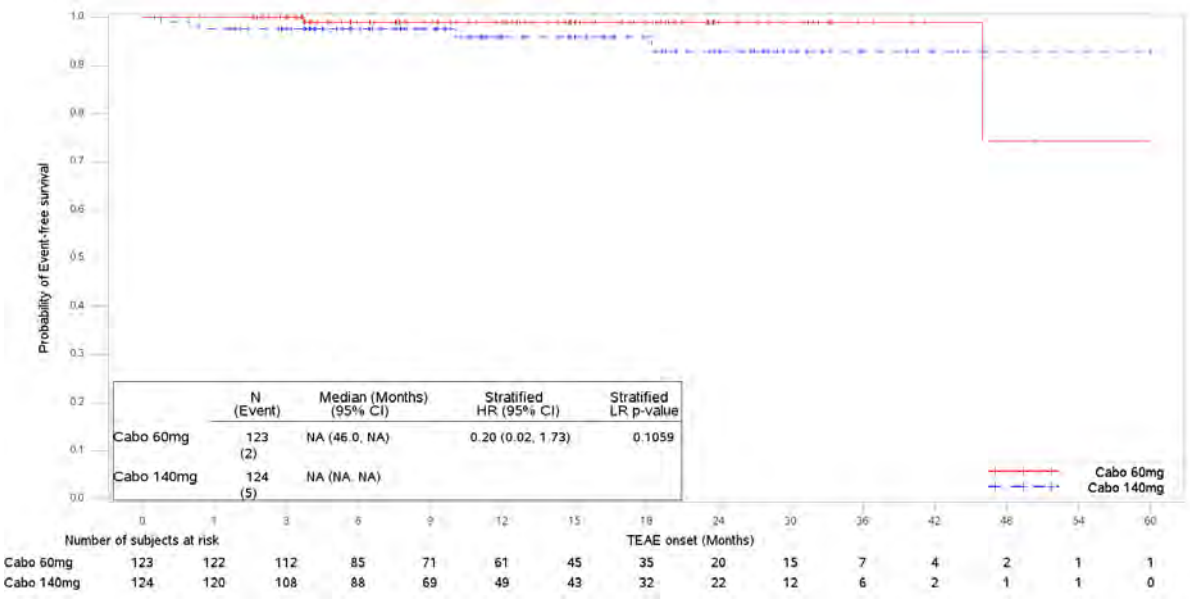


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Nierenversagen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

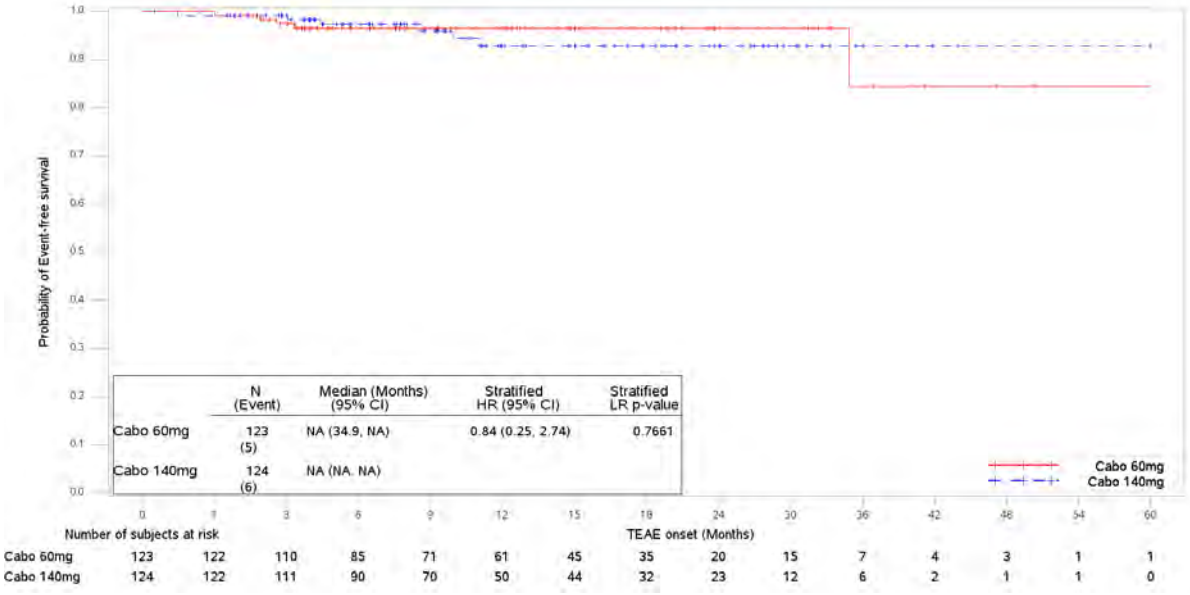


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

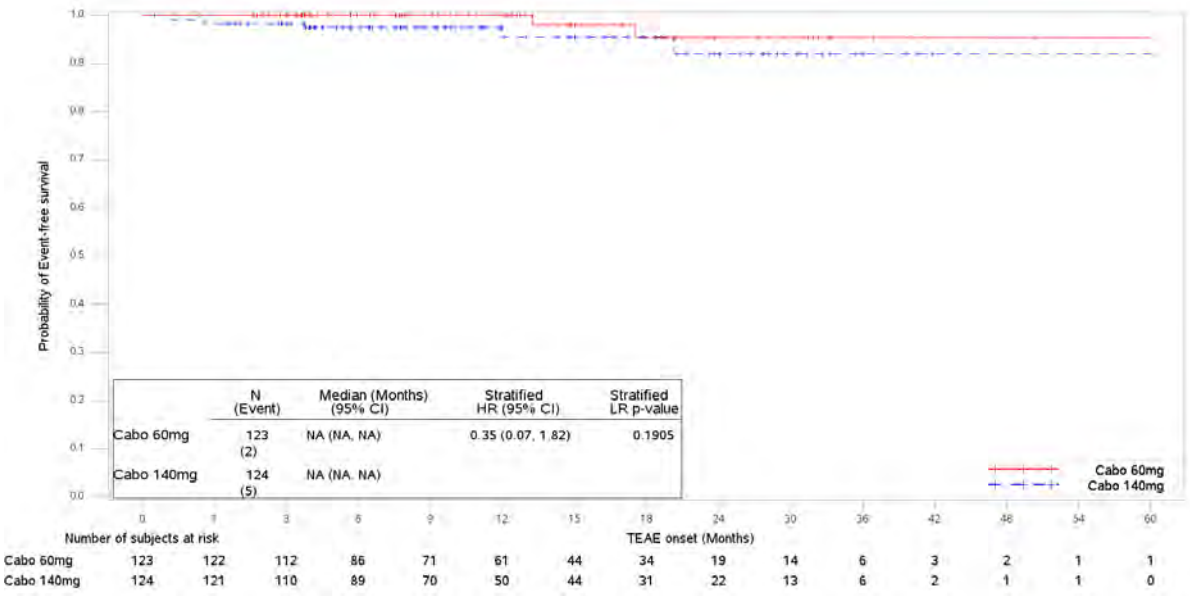


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Wundkomplikationen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

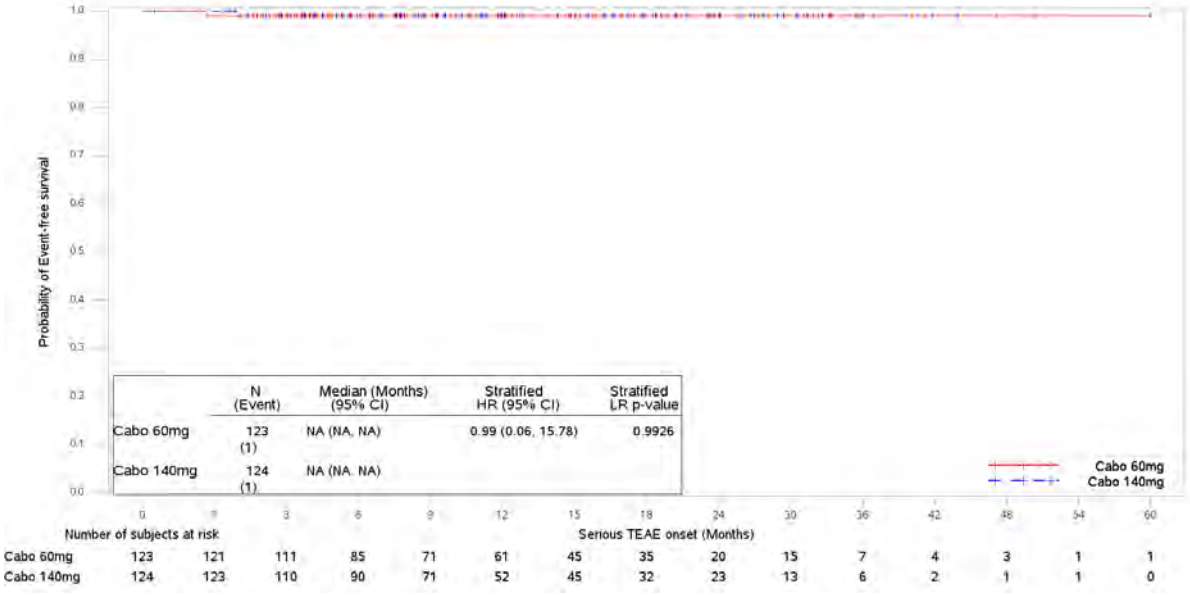


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

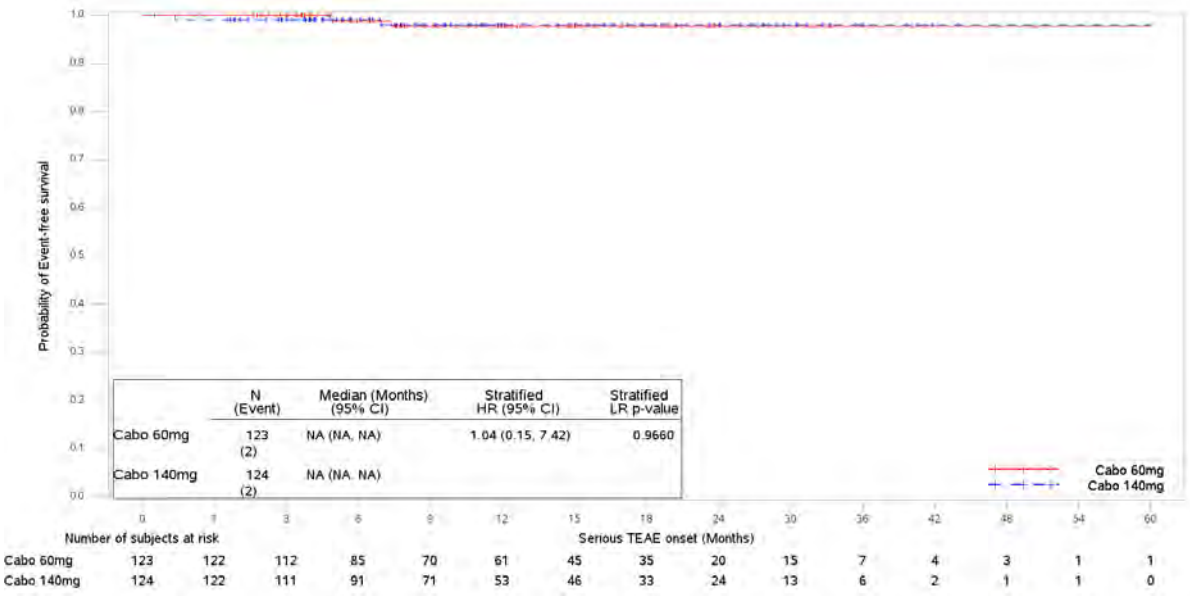


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

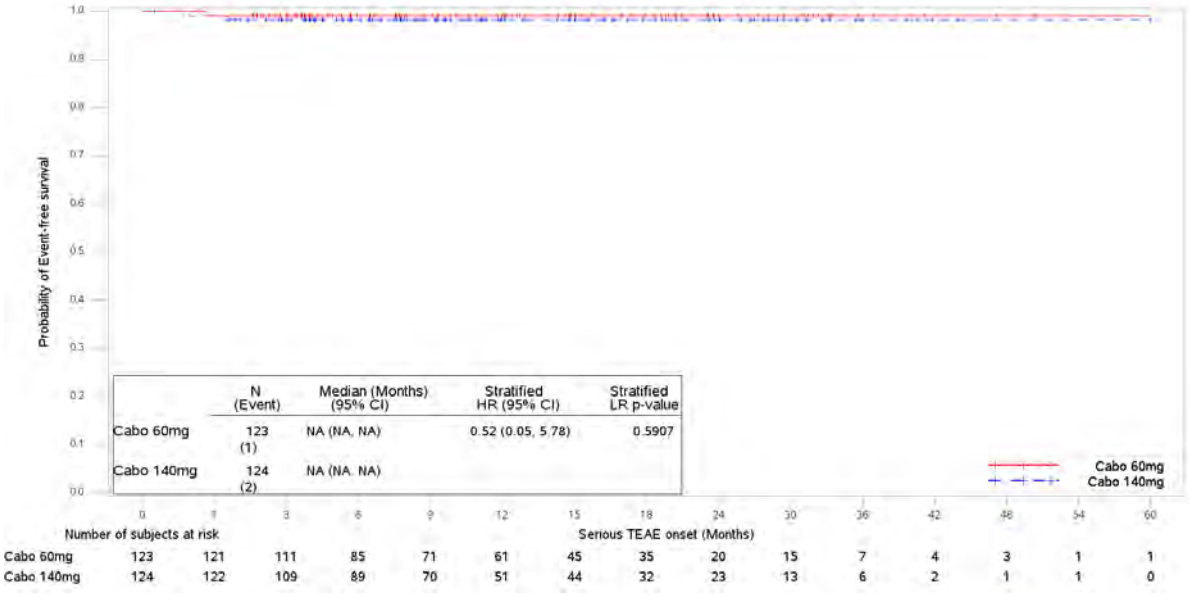


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

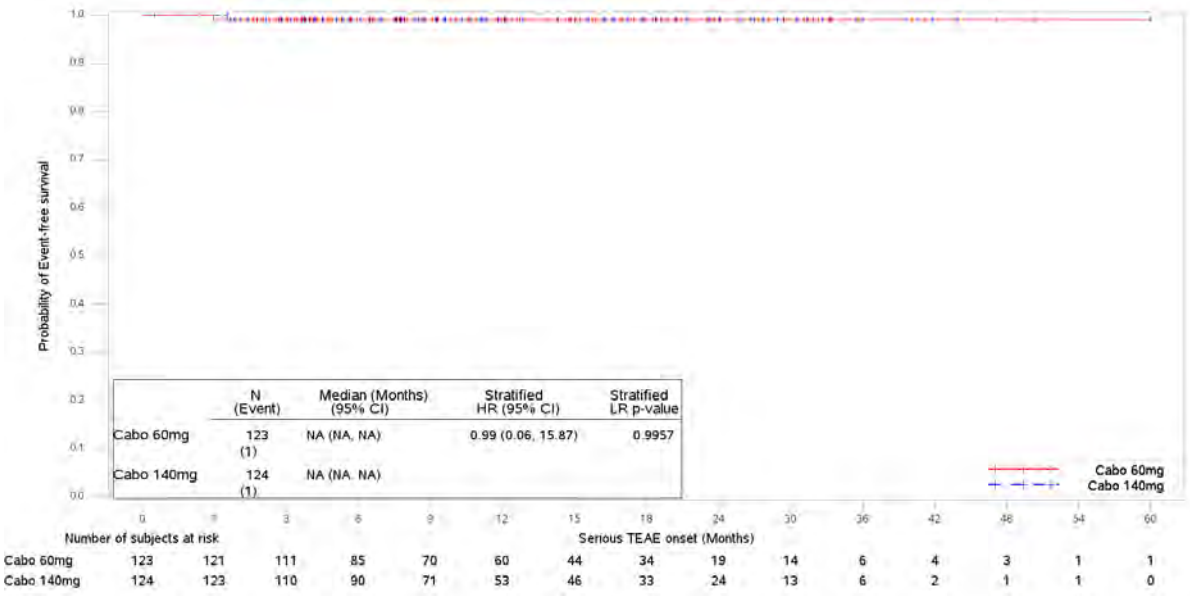


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

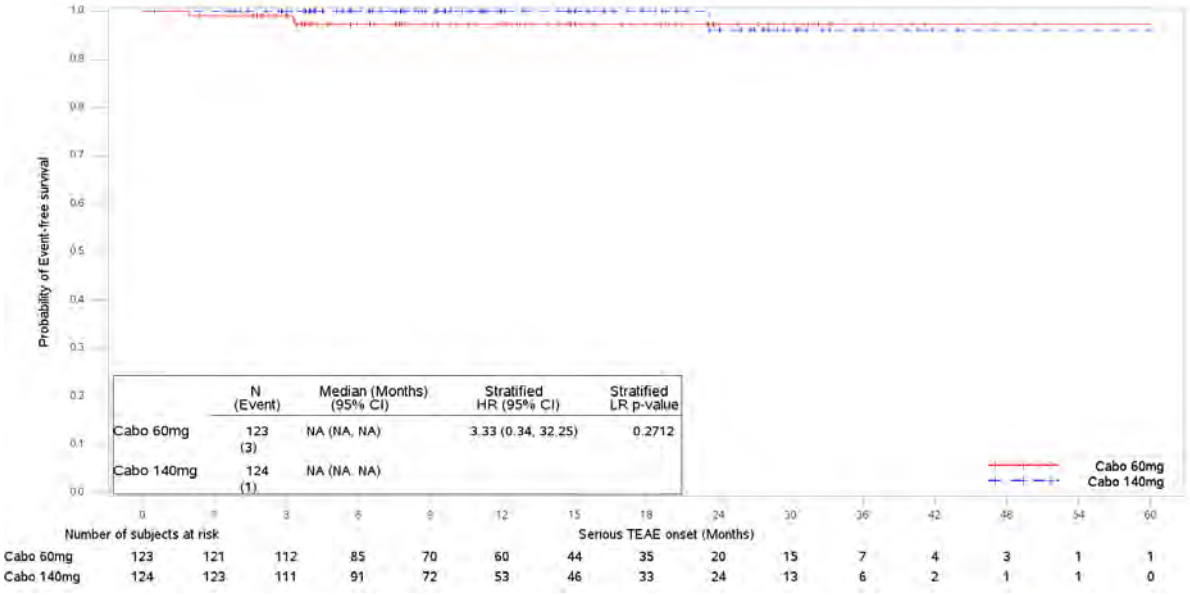


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

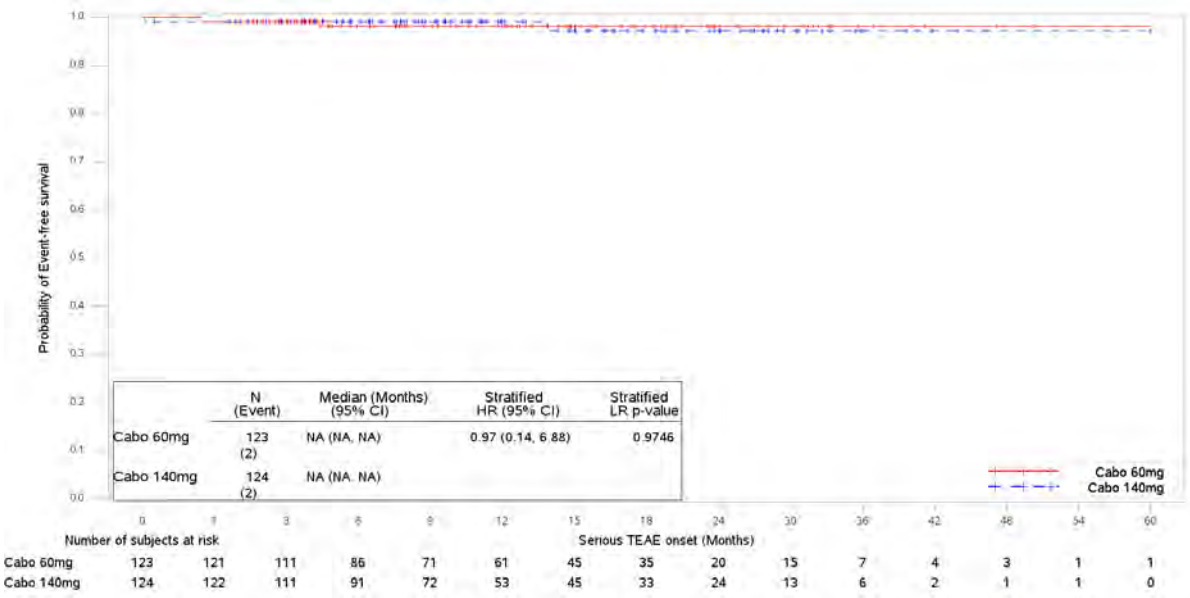


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Arterielle thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

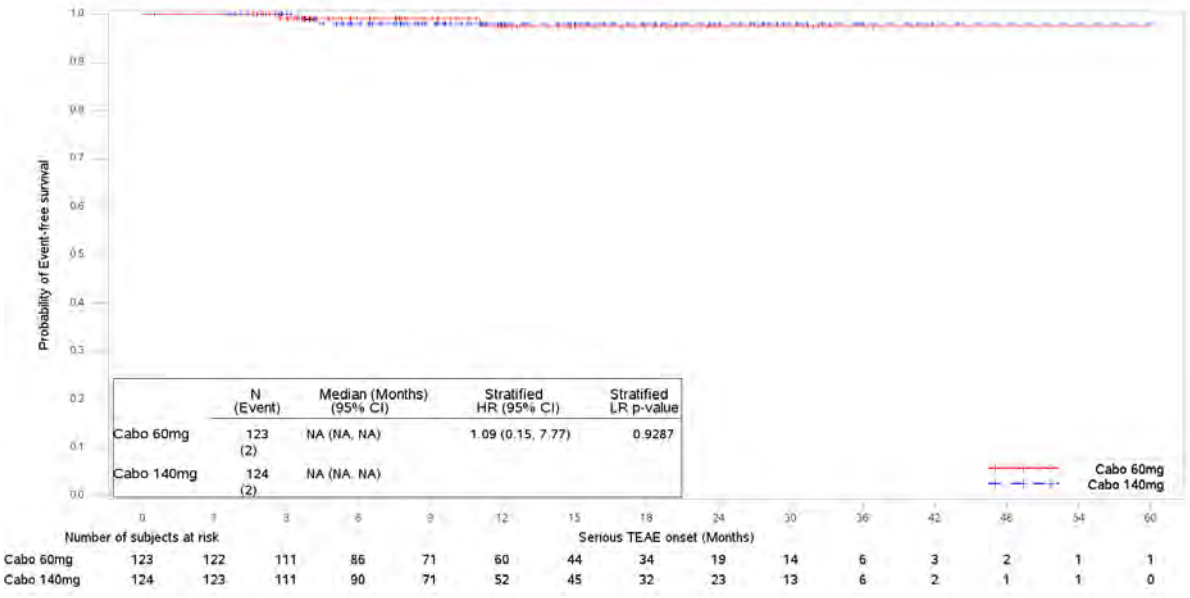


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Fistel – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

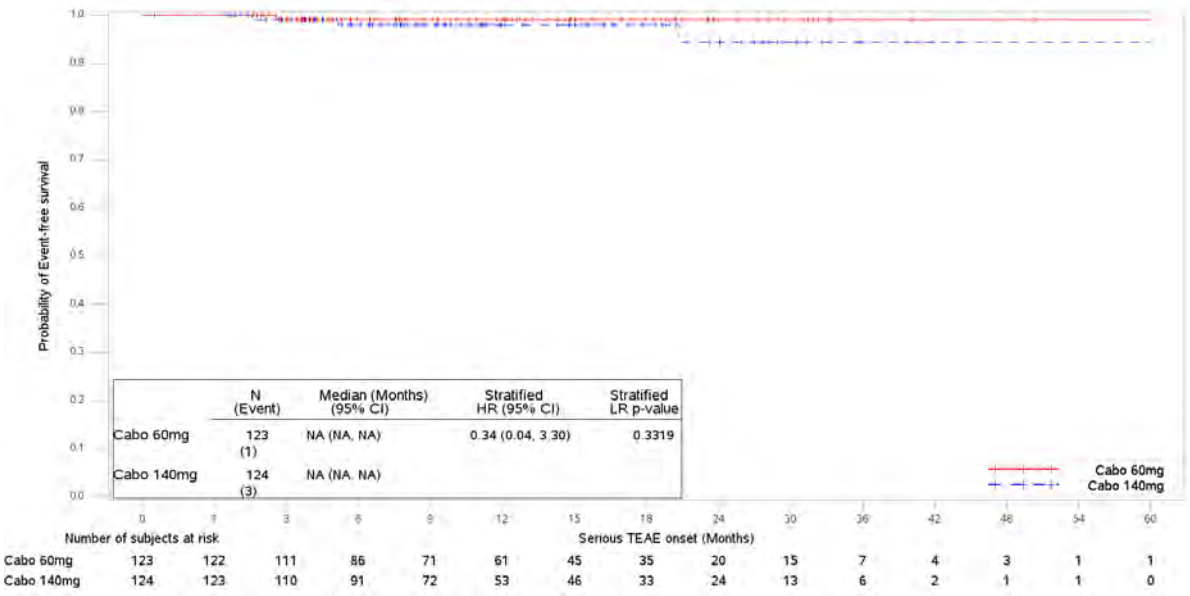


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gastrointestinale Perforation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

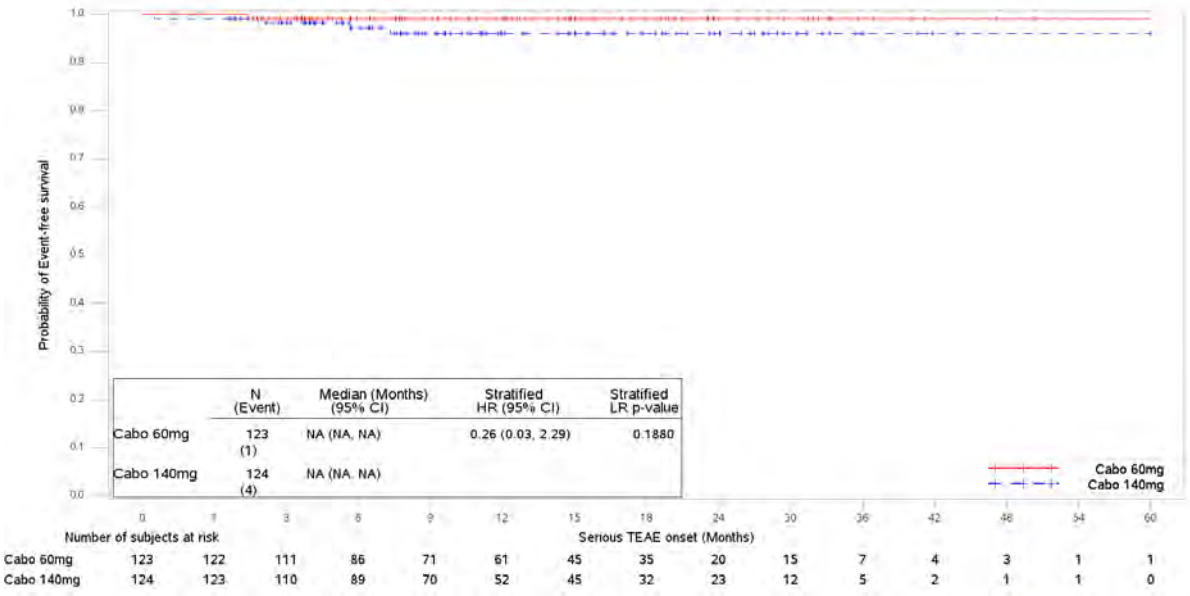


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

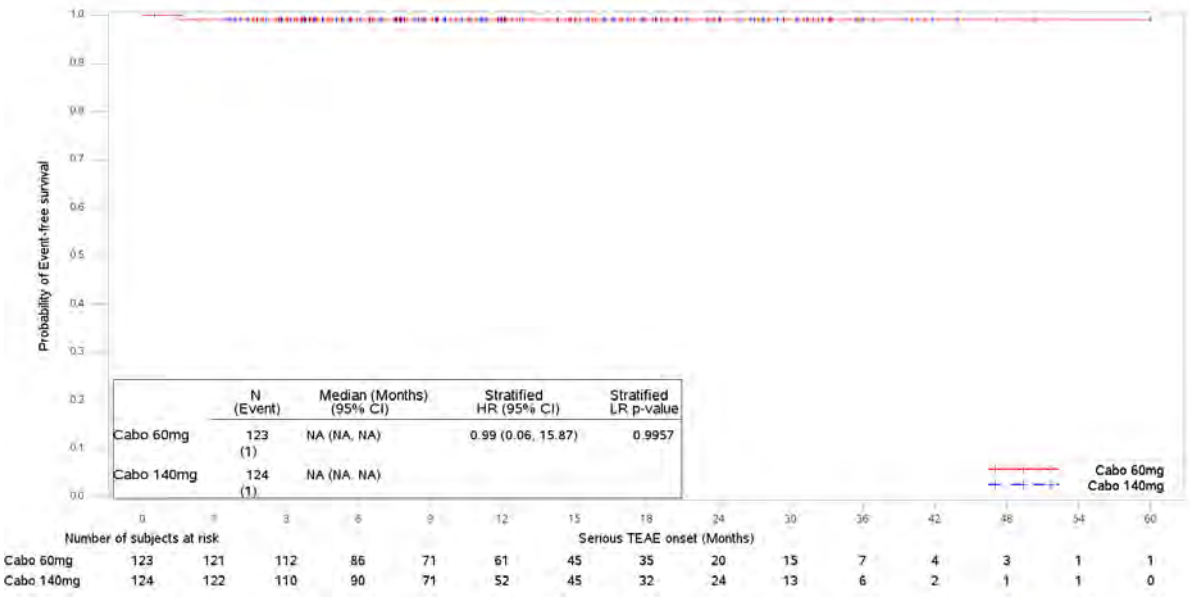


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

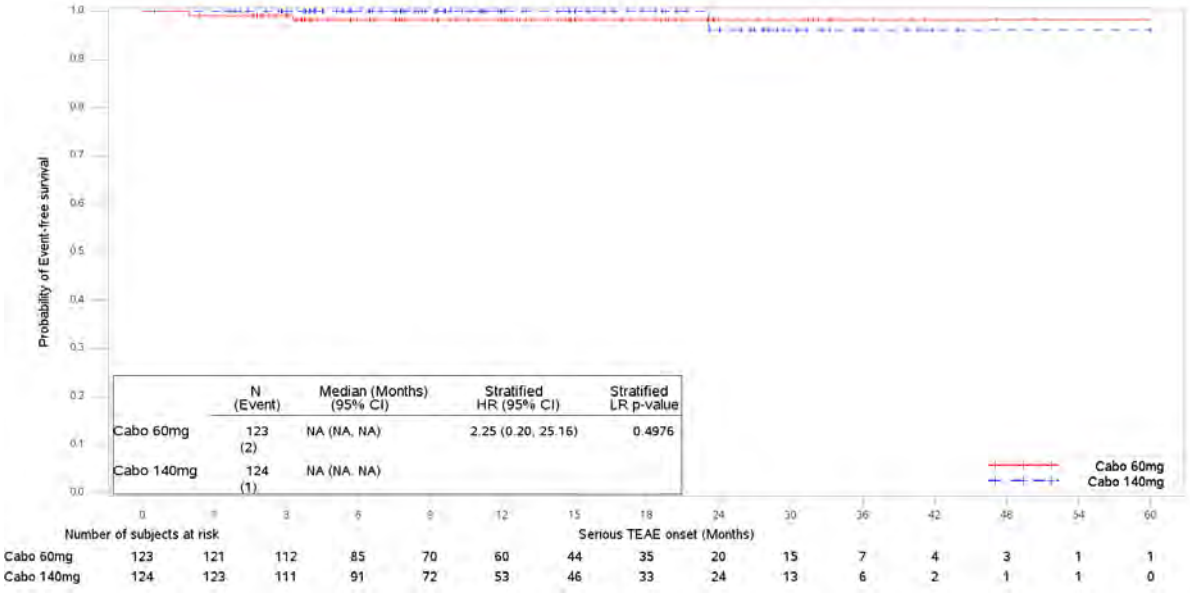


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Intra-abdominal- oder Beckenabszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

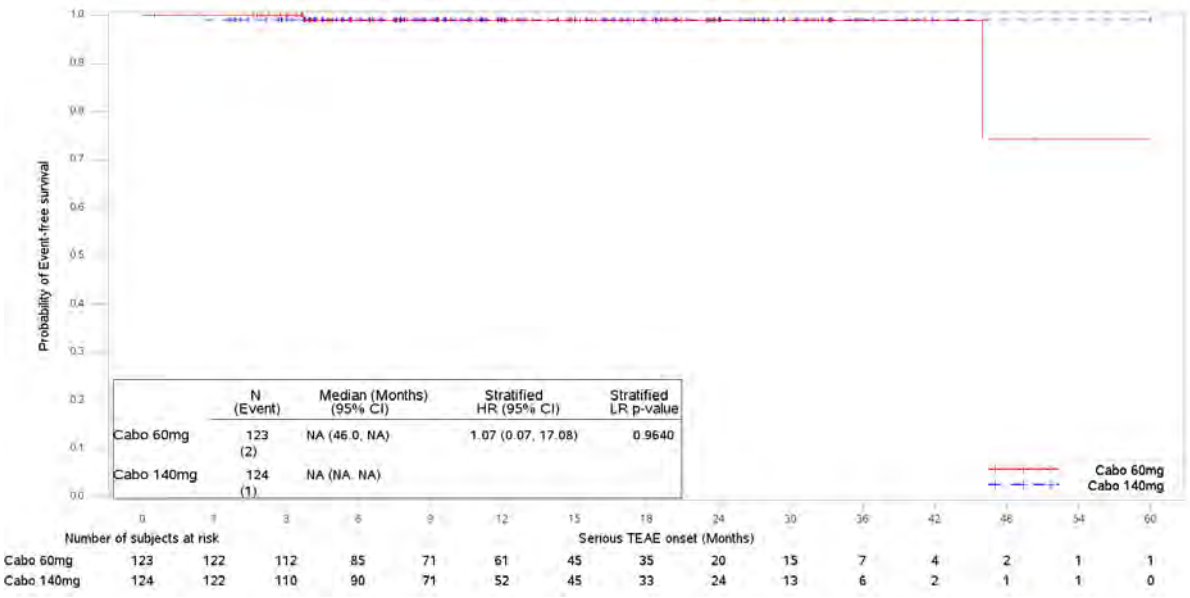


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Nierenversagen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

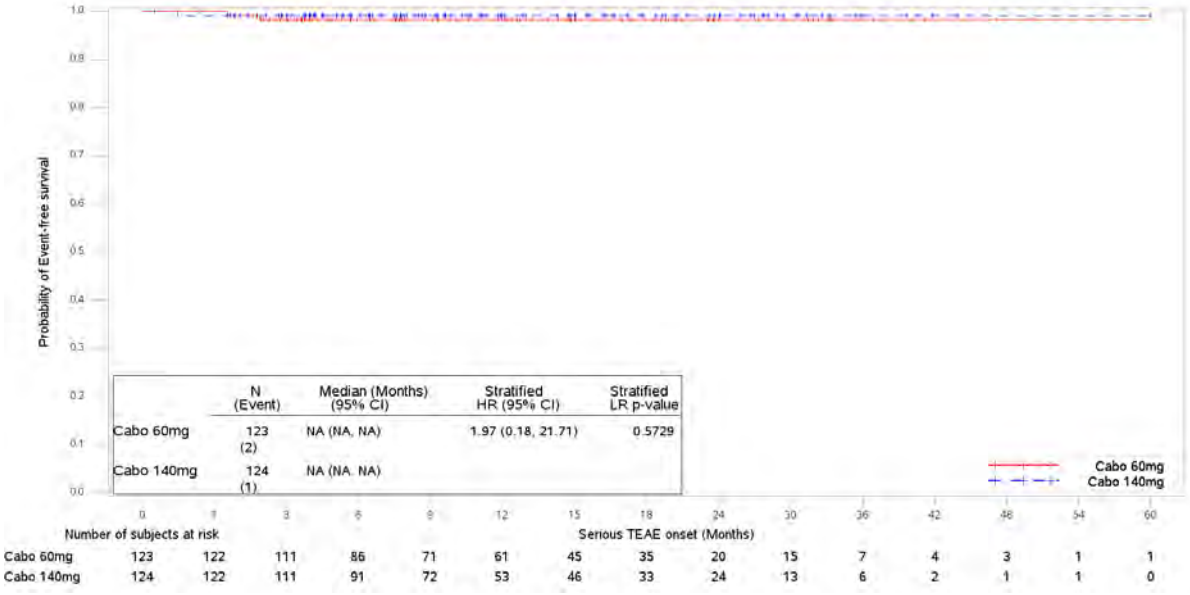


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

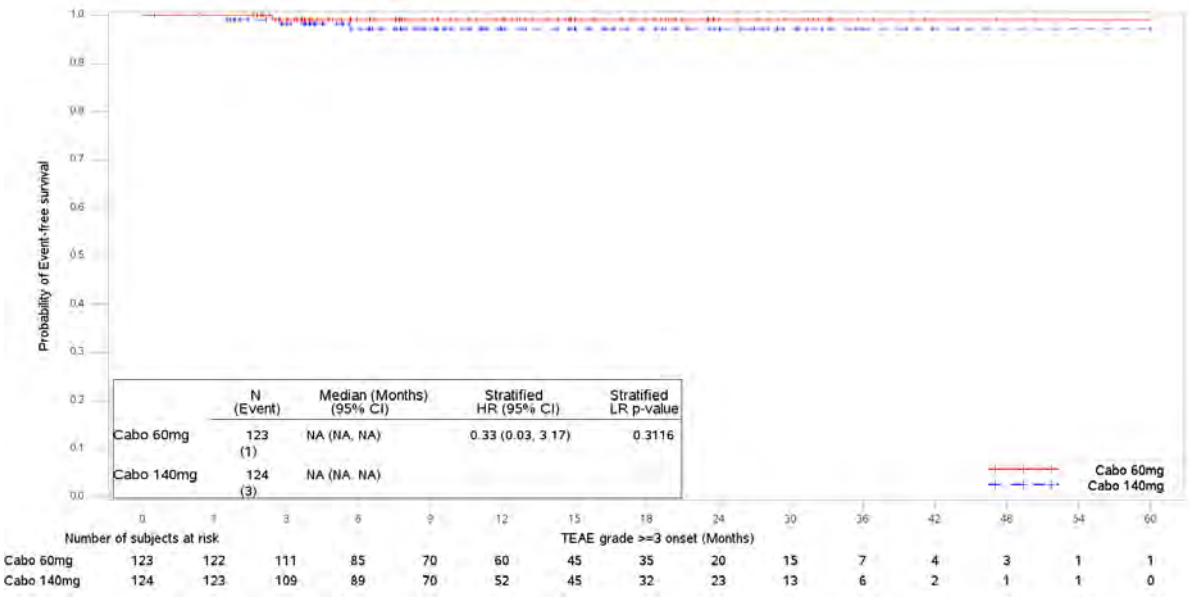


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

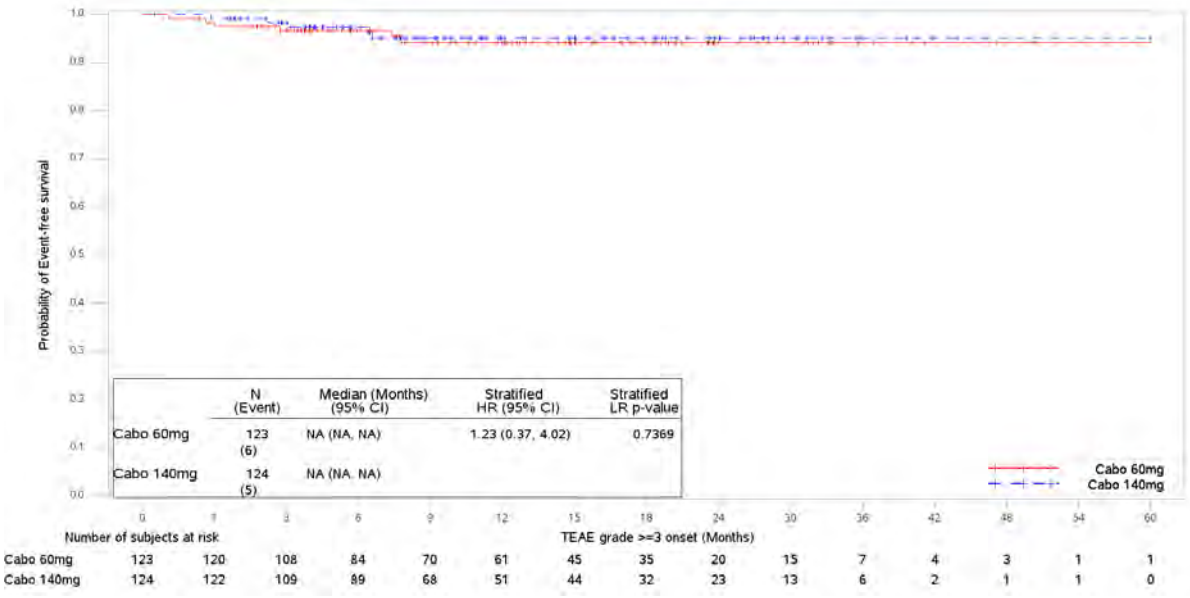


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

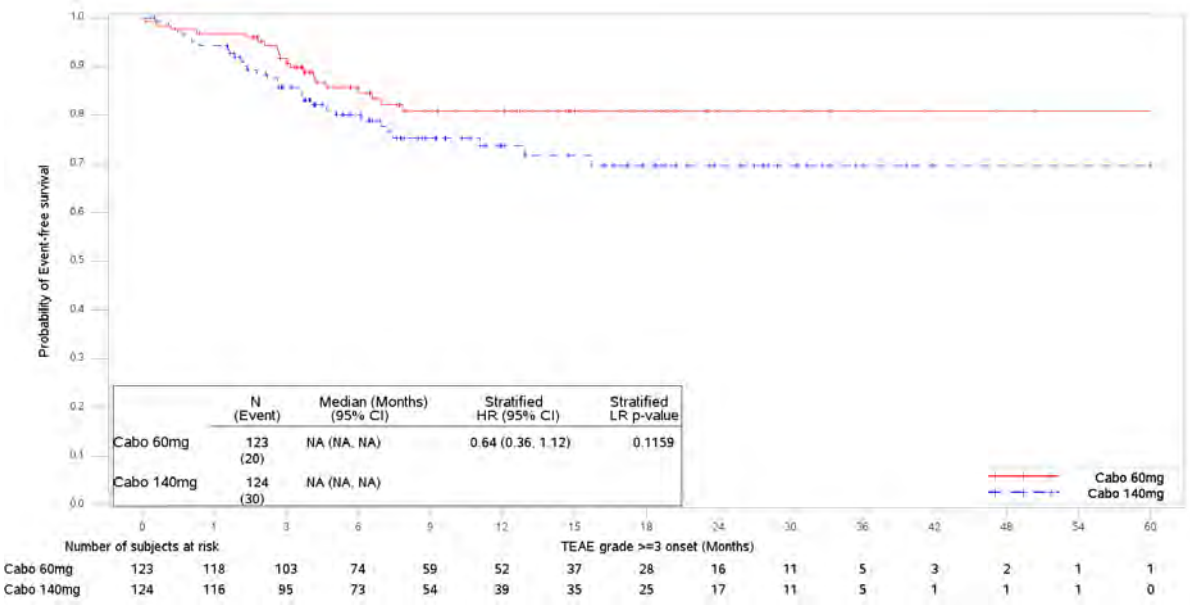


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

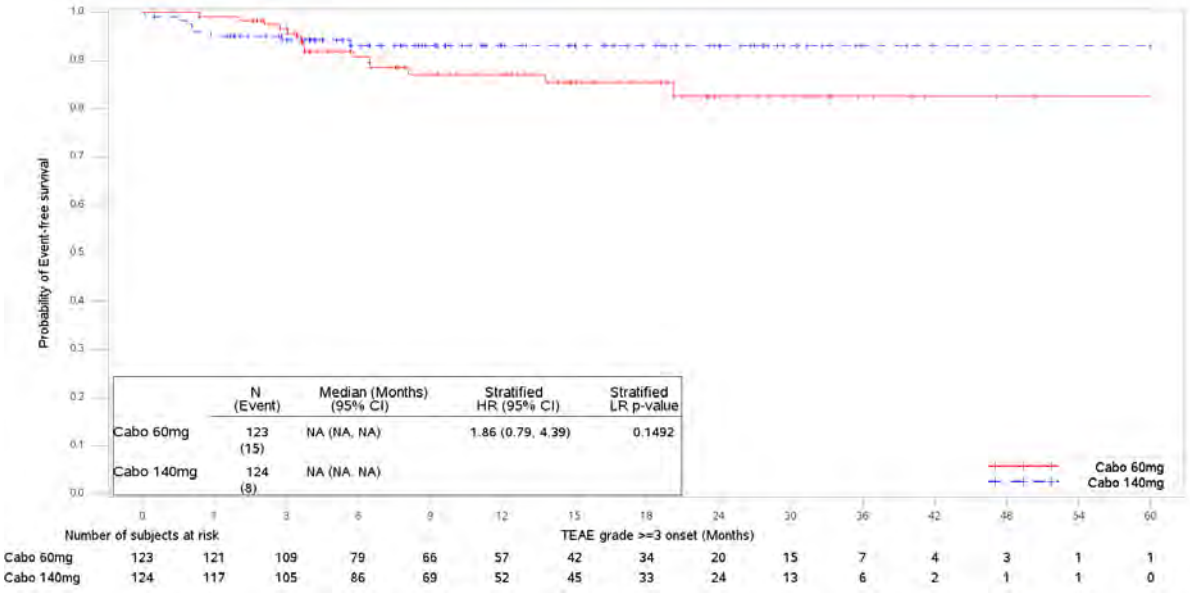


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

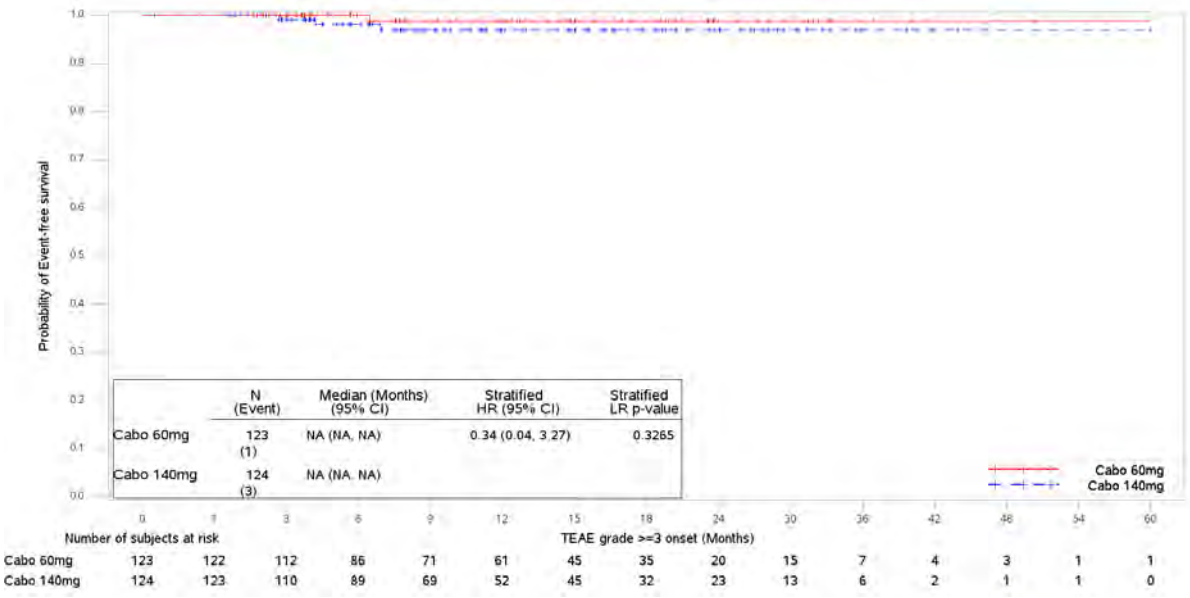


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

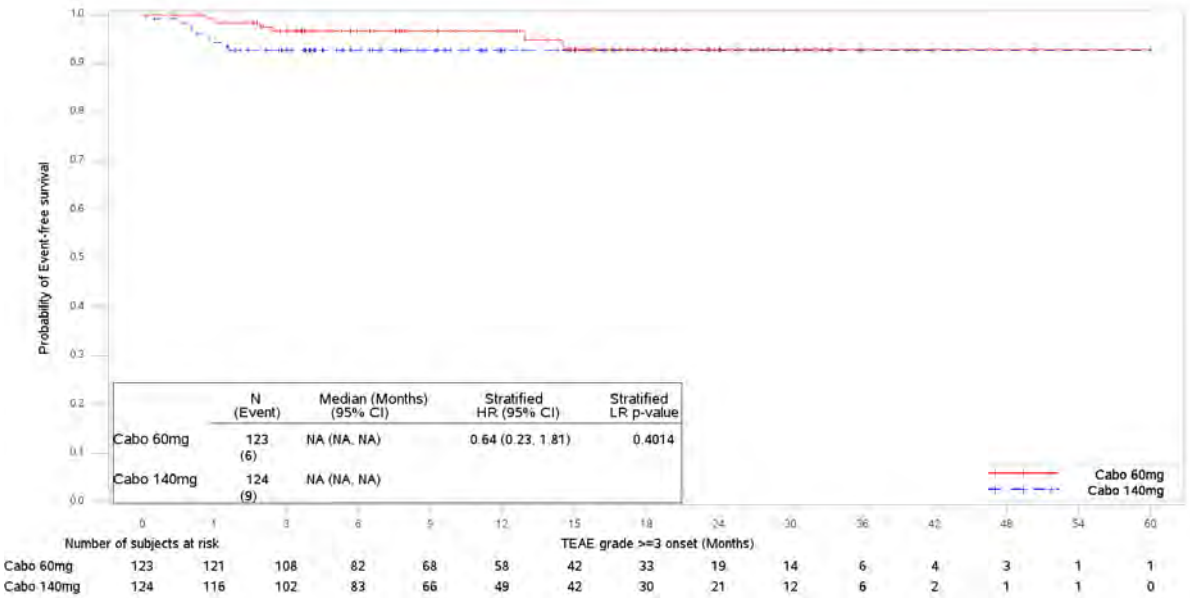


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

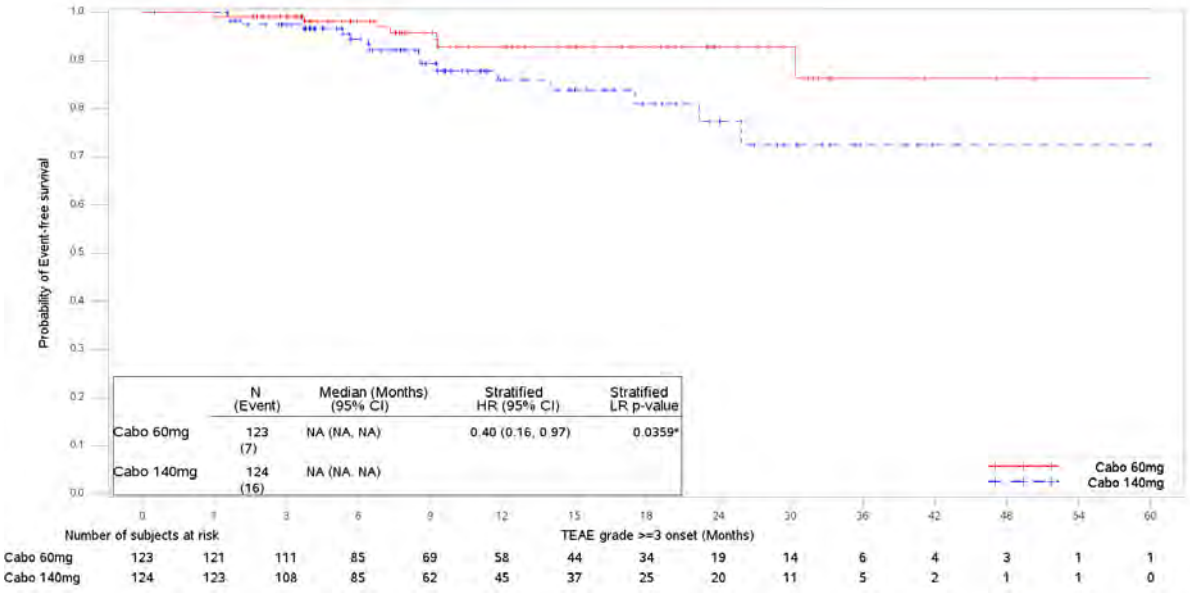


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

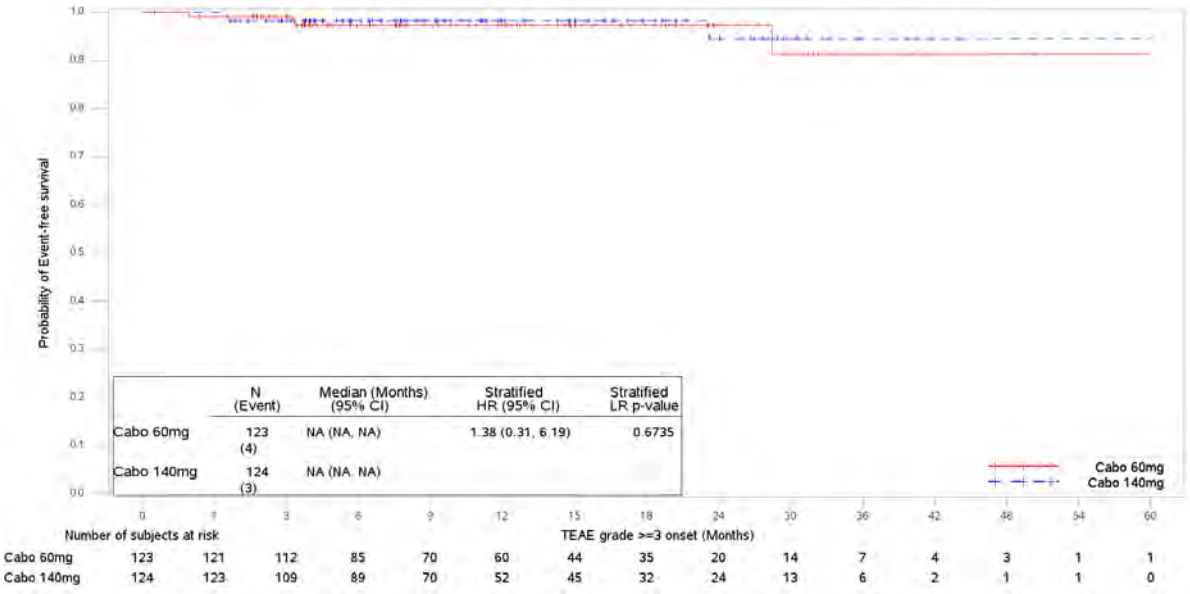


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

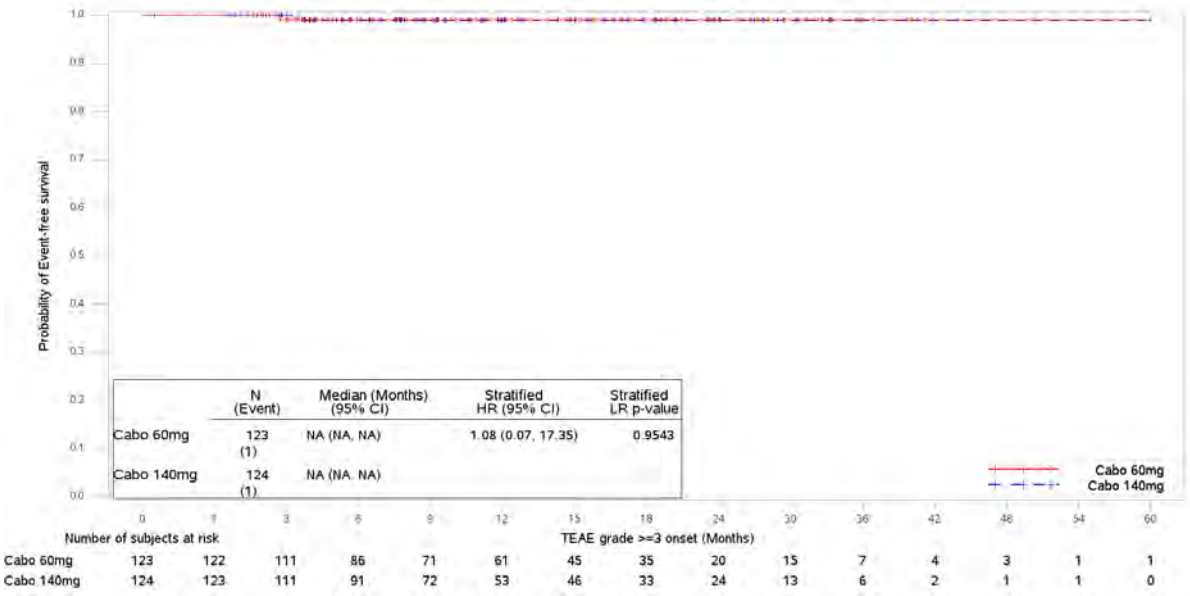


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Fistel – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

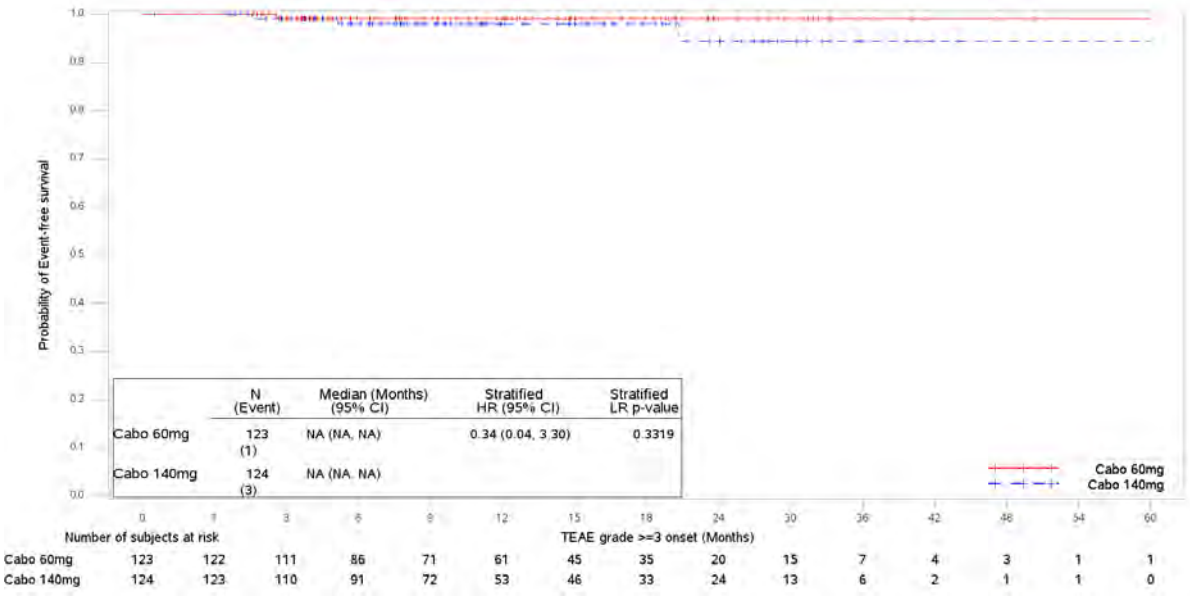


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gastrointestinale Perforation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

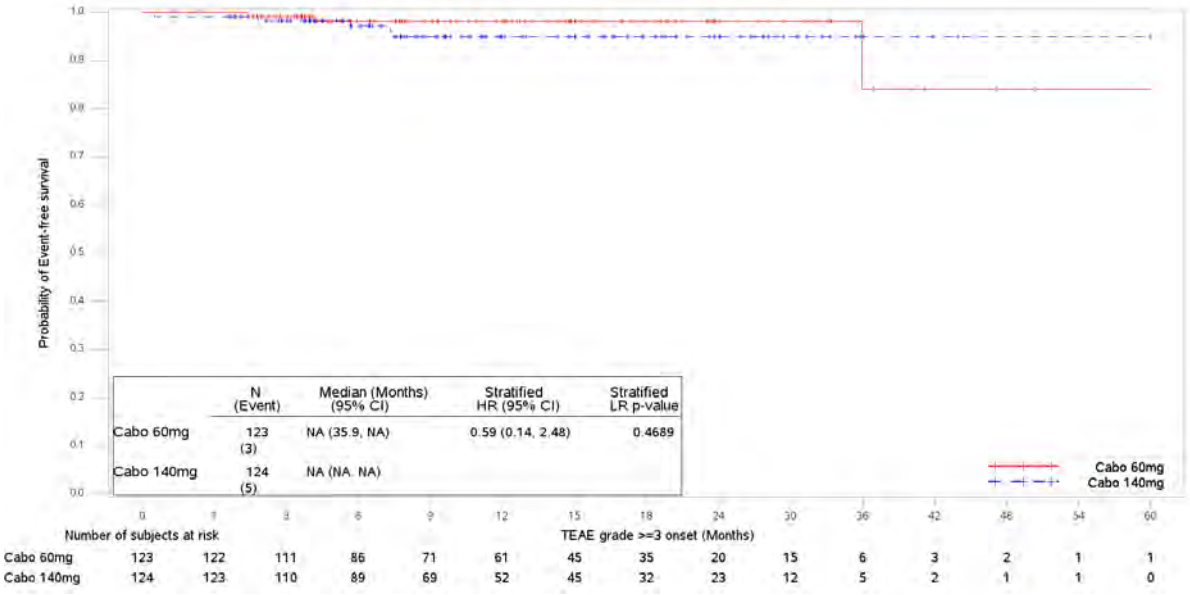


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

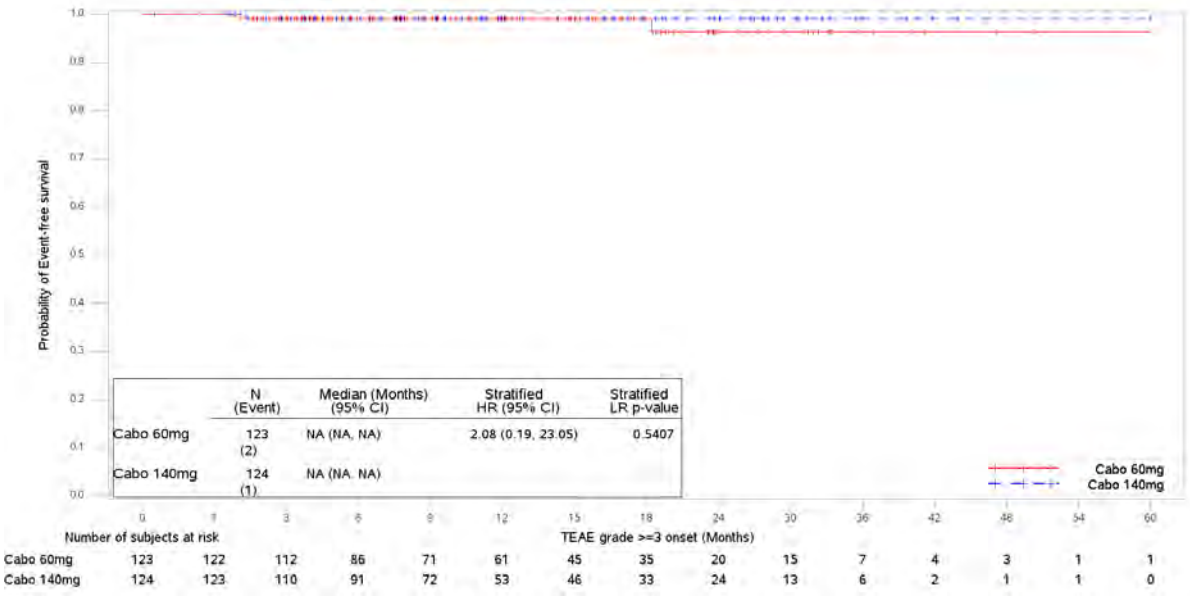


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Lebertoxizität – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

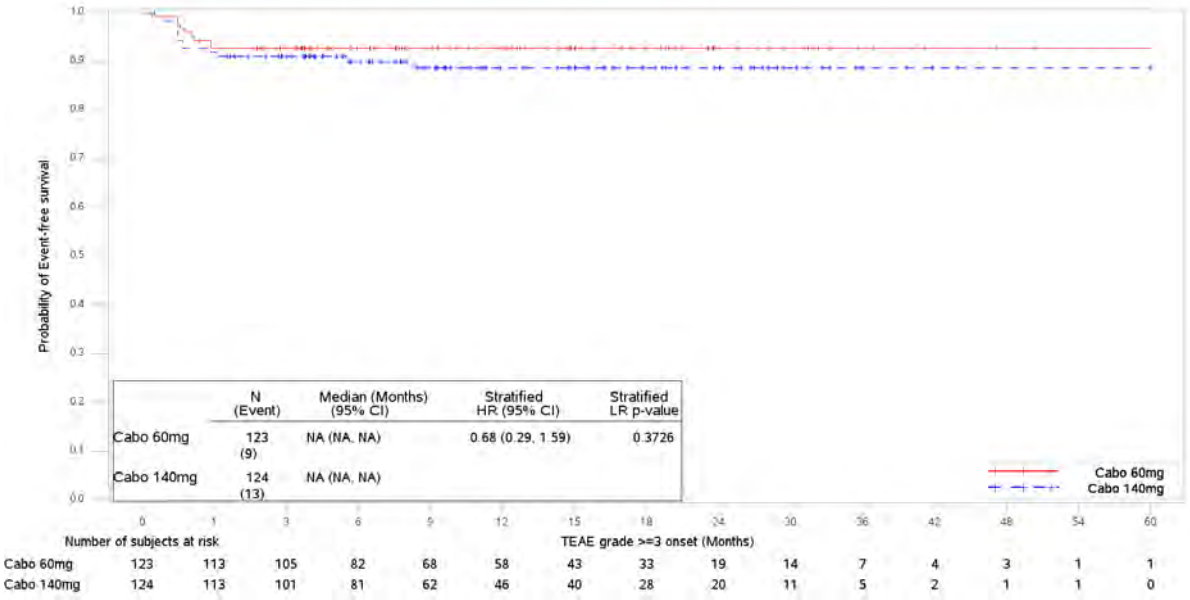


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

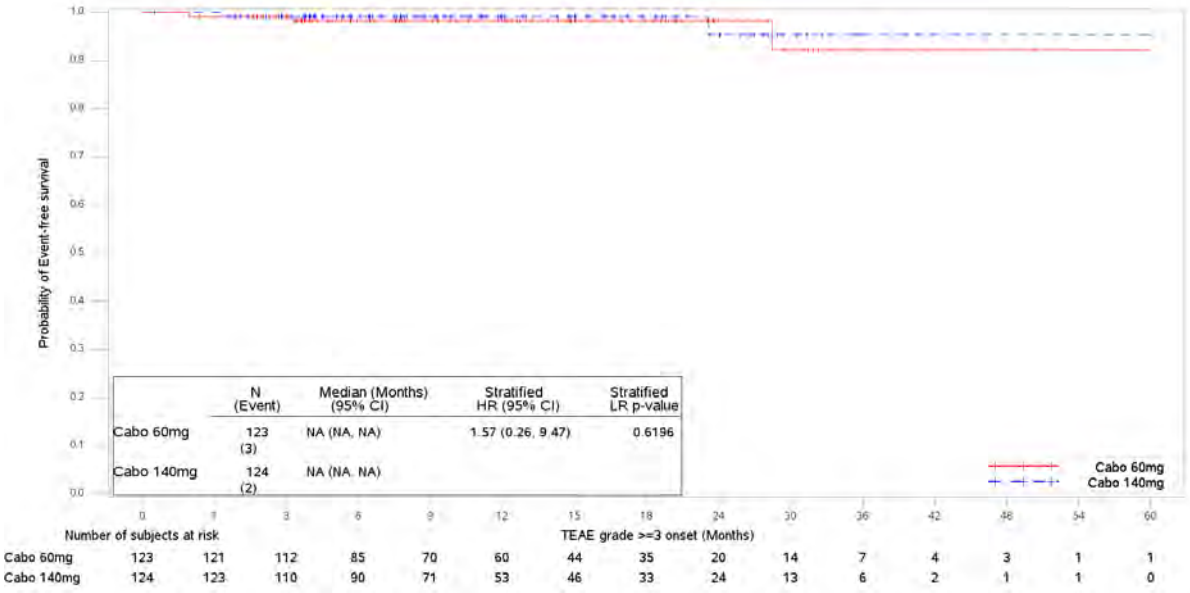


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Intra-abdominal- oder Beckenabszess – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

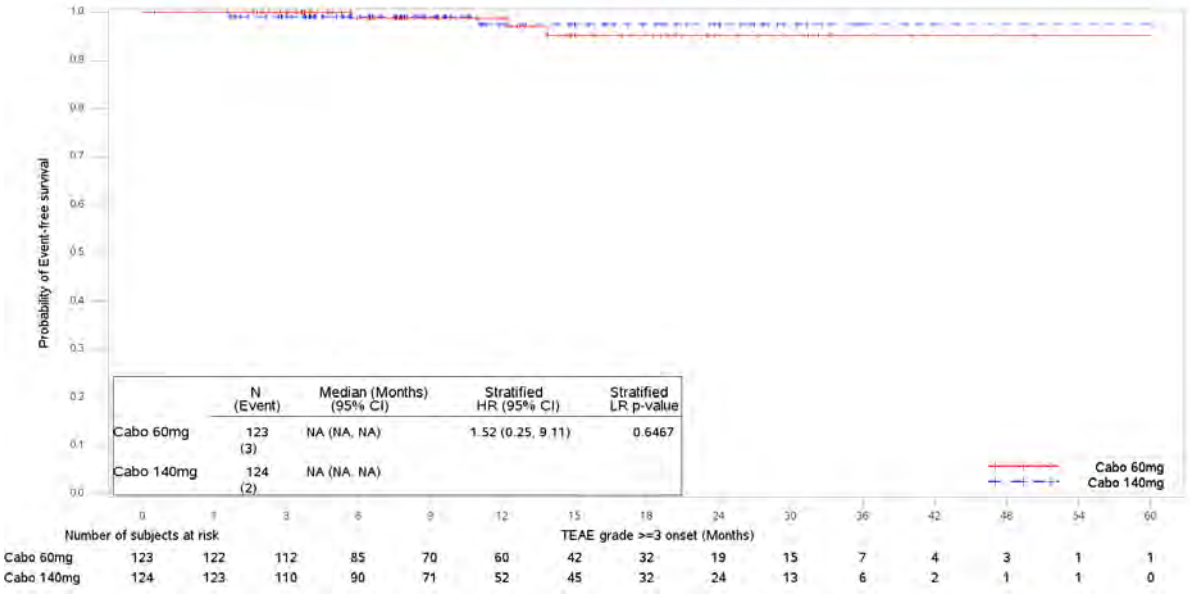


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Osteonekrose – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

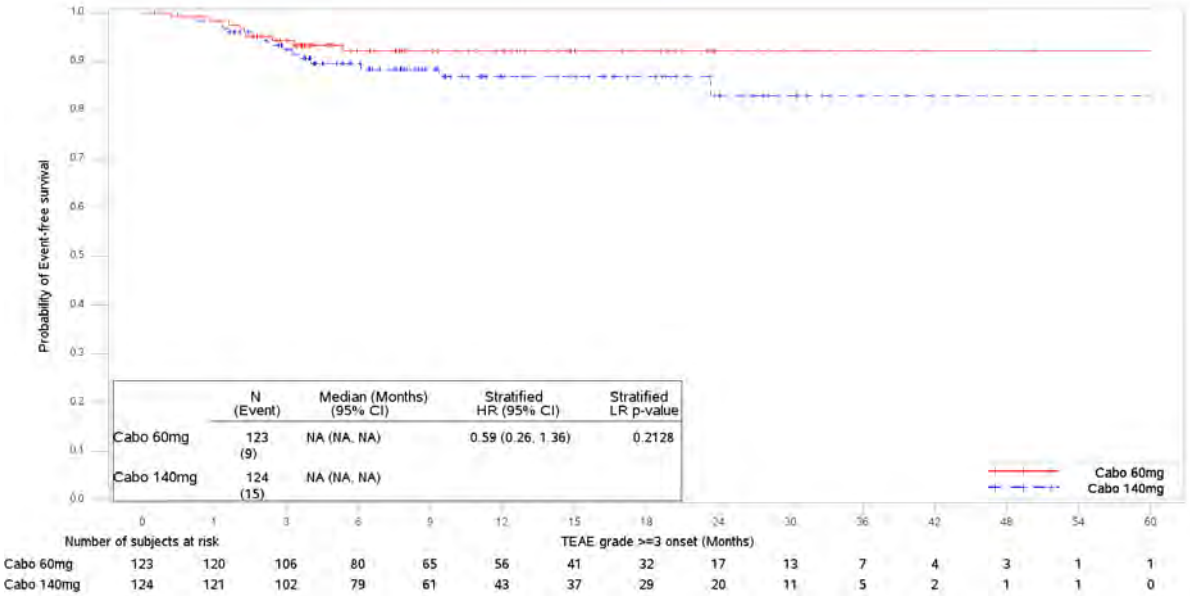


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

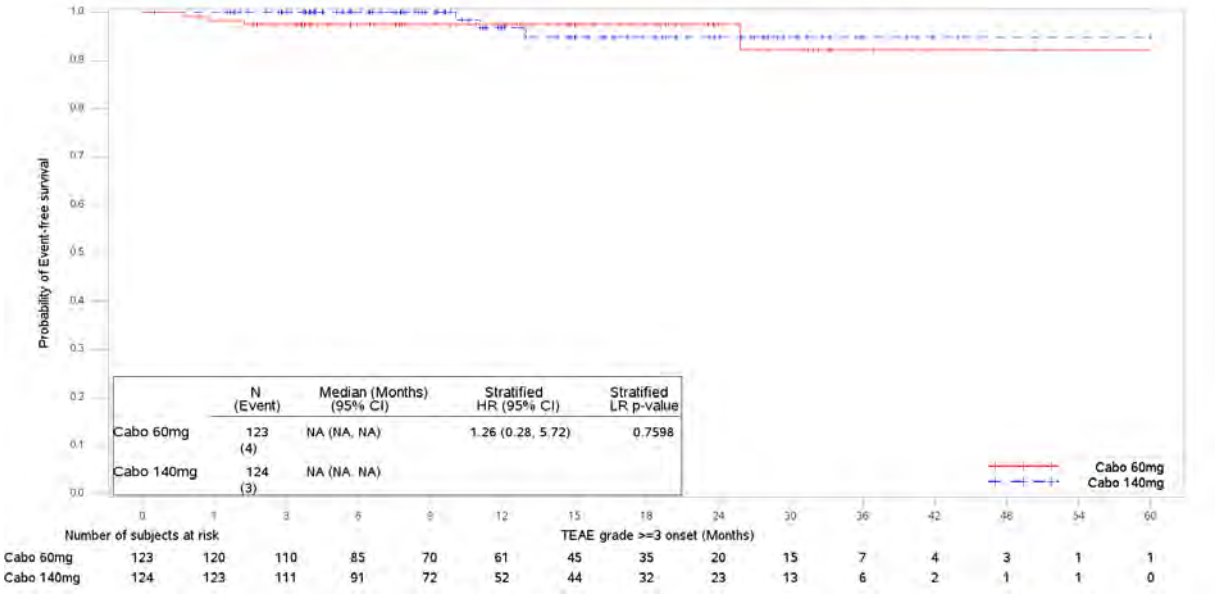


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

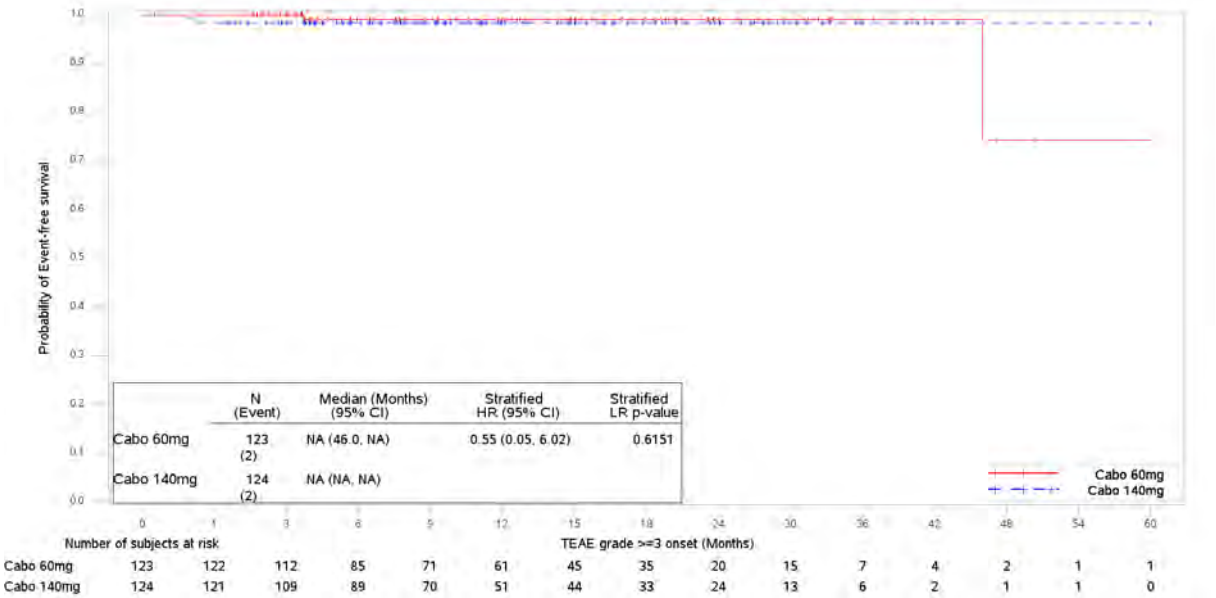


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Nierenversagen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

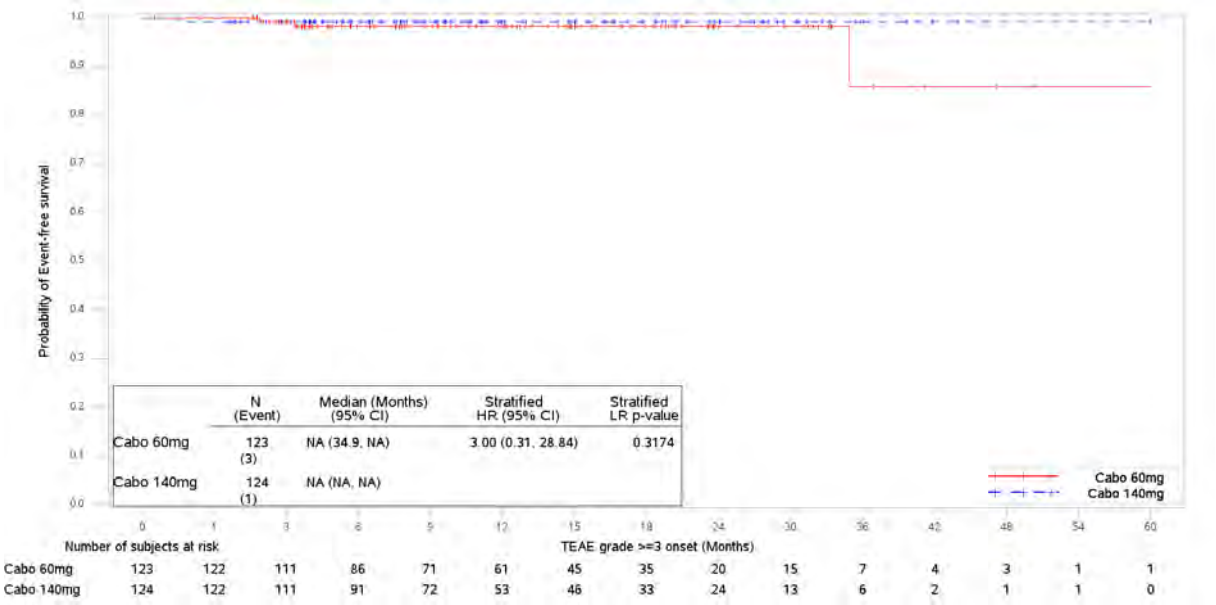


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Kurve für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden Analysen nach RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (UE, SUE und UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) dargestellt, für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Da dieses Kriterium nicht erfüllt ist, werden für die folgenden UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-43: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse (UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der EXAMINER-Studie

Systemorganklasse/ Preferred Term	**UE**	**SUE**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
EXAMINER			
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation			
Abdominalschmerz	×	✓	✓
Obstipation	×	✓	✓
Appetit vermindert	×	✓	✓

Systemorganklasse/ Preferred Term	**UE**	**SUE**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
Diarrhö	×	✓	×
Dysgeusie	×	–	–
Ermüdung	×	✓	✓
Änderungen der Haarfarbe	×	–	–
Übelkeit	×	✓	✓
Mundschmerzen	×	–	–
Orale Stomatitis/Mukositis	×	✓	✓
Ausschlag	×	–	–
Gewicht erniedrigt	×	✓	✓
Abszess	✓	✓	✓
Arterielle thromboembolische Ereignisse	✓	✓	✓
Fistel	✓	✓	✓
Gastrointestinale Perforation	✓	✓	✓
Blutung	×	✓	✓
Lebertoxizität	✓	–	✓
Hypertonie	×	✓	✓
Intra-abdominal- oder Beckenabszess	✓	✓	✓
Osteonekrose	✓	✓	✓
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	×	✓	✓
Proteinurie	×	–	✓
QT verlängert	✓	✓	✓
Nierenversagen	✓	✓	✓
Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	✓	✓	✓
Wundkomplikationen	✓	–	–
Nicht-gastrointestinale Perforation	–	–	–
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	–	–	–

✓: Keine Darstellung der Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS), da in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind

×: Darstellung der Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS)

–: keine Ereignisse in der Hauptanalyse

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); RET: Rearranged during Transfection; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse (UE, SUE, schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) - Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse								
Abdominalschmerz								
Positiv	66	20 (30)	26,74 [26,74; n. b.]	65	21 (32)	n. b. [14,82; n. b.]	0,7917	0,92 [0,50; 1,70]
Negativ	50	16 (32)	24,08 [12,98; n. b.]	51	15 (29)	n. b. [16,53; n. b.]	0,6231	1,19 [0,59; 2,42]
Unbekannt	7	2 (29)	n. b. [0,46; n. b.]	8	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Obstipation								
Positiv	66	8 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	13 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2074	0,57 [0,24; 1,38]
Negativ	50	11 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	10 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7766	1,13 [0,48; 2,66]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [0,46; n. b.]	8	1 (13)	n. b. [0,33; n. b.]	0,9624	1,07 [0,07; 17,12]
Appetit vermindert								
Positiv	66	18 (27)	n. b. [18,50; n. b.]	65	22 (34)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3247	0,73 [0,39; 1,36]
Negativ	50	22 (44)	n. b. [2,73; n. b.]	51	21 (41)	n. b. [2,46; n. b.]	0,9109	0,97 [0,53; 1,76]
Unbekannt	7	4 (57)	7,39 [0,13; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,49; n. b.]	0,6505	1,41 [0,31; 6,33]
Diarrhö								
Positiv	66	45 (68)	2,46 [1,41; 6,41]	65	53 (82)	1,87 [0,95; 3,25]	0,1375	0,74 [0,50; 1,10]
Negativ	50	33 (66)	5,39 [1,35; 6,47]	51	34 (67)	2,07 [1,41; 3,91]	0,5768	0,87 [0,54; 1,41]
Unbekannt	7	5 (71)	2,86 [0,49; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,20; n. b.]	0,3905	1,86 [0,44; 7,79]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Dysgeusie								
Positiv	66	14 (21)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	15 (23)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7426	0,89 [0,43; 1,83]
Negativ	50	13 (26)	n. b. [24,87; n. b.]	51	8 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1636	1,86 [0,77; 4,48]
Unbekannt	7	0 (0)	–	8	0 (0)	–	–	–
Ermüdung								
Positiv	66	17 (26)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	27 (42)	n. b. [3,71; n. b.]	0,0584	0,56 [0,31; 1,03]
Negativ	50	22 (44)	22,11 [2,79; n. b.]	51	19 (37)	n. b. [2,66; n. b.]	0,5520	1,20 [0,65; 2,23]
Unbekannt	7	4 (57)	1,48 [0,03; n. b.]	8	2 (25)	n. b. [0,72; n. b.]	0,2464	2,63 [0,48; 14,40]
Änderungen der Haarfarbe								
Positiv	66	12 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	11 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,8785	1,07 [0,47; 2,42]
Negativ	50	10 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	13 (25)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5006	0,75 [0,33; 1,72]
Unbekannt	7	0 (0)	–	8	0 (0)	–	–	–
Übelkeit								
Positiv	66	15 (23)	30,23 [29,50; n. b.]	65	20 (31)	n. b. [18,46; n. b.]	0,3582	0,73 [0,37; 1,43]
Negativ	50	8 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	17 (33)	n. b. [9,00; n. b.]	0,0500	0,44 [0,19; 1,02]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [2,86; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,79; n. b.]	0,2292	0,27 [0,03; 2,64]
Mundschmerzen								
Positiv	66	16 (24)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	8 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0675	2,17 [0,93; 5,07]
Negativ	50	11 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	7 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2958	1,65 [0,64; 4,27]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [0,13; n. b.]	8	2 (25)	n. b. [0,26; n. b.]	0,6788	0,61 [0,05; 6,68]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Orale Stomatitis/Mukositis								
Positiv	66	23 (35)	n. b. [12,91; n. b.]	65	41 (63)	0,95 [0,59; 1,87]	0,0004	0,41 [0,24; 0,68]
Negativ	50	25 (50)	9,56 [0,99; n. b.]	51	27 (53)	1,51 [0,49; n. b.]	0,4354	0,80 [0,47; 1,39]
Unbekannt	7	3 (43)	n. b. [0,49; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,49; n. b.]	0,9307	1,07 [0,22; 5,34]
Ausschlag								
Positiv	66	8 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	17 (26)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0320	0,41 [0,18; 0,95]
Negativ	50	12 (24)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	13 (25)	n. b. [17,48; n. b.]	0,7333	0,87 [0,40; 1,91]
Unbekannt	7	2 (29)	n. b. [0,49; n. b.]	8	1 (13)	n. b. [0,66; n. b.]	0,4553	2,42 [0,22; 26,77]
Gewicht erniedrigt								
Positiv	66	21 (32)	n. b. [17,51; n. b.]	65	36 (55)	6,51 [3,68; 13,86]	0,0062	0,48 [0,28; 0,82]
Negativ	50	14 (28)	n. b. [19,35; n. b.]	51	25 (49)	10,87 [2,79; n. b.]	0,0344	0,50 [0,26; 0,96]
Unbekannt	7	3 (43)	15,64 [1,87; n. b.]	8	4 (50)	7,49 [0,03; n. b.]	0,6213	0,69 [0,15; 3,08]
Blutung								
Positiv	66	7 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	16 (25)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0332	0,39 [0,16; 0,96]
Negativ	50	13 (26)	n. b. [16,69; n. b.]	51	10 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4975	1,33 [0,58; 3,04]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [7,62; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,72; n. b.]	0,2629	0,29 [0,03; 2,86]
Hypertonie								
Positiv	66	14 (21)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	25 (38)	n. b. [1,87; n. b.]	0,0339	0,50 [0,26; 0,96]
Negativ	50	11 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	17 (33)	n. b. [9,92; n. b.]	0,2964	0,67 [0,31; 1,43]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [0,36; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,49; n. b.]	0,3982	0,38 [0,04; 3,70]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom								
Positiv	66	41 (62)	1,74 [1,25; 5,32]	65	34 (52)	4,07 [1,48; n. b.]	0,2714	1,29 [0,82; 2,03]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Negativ	50	24 (48)	18,40 [1,18; n. b.]	51	28 (55)	2,10 [0,95; n. b.]	0,3156	0,76 [0,44; 1,31]
Unbekannt	7	2 (29)	n. b. [0,95; n. b.]	8	4 (50)	9,07 [0,49; n. b.]	0,4112	0,52 [0,10; 2,87]
Proteinurie								
Positiv	66	6 (9,1)	n. b. [23,95; n. b.]	65	9 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4400	0,67 [0,24; 1,88]
Negativ	50	11 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	11 (22)	n. b. [23,03; n. b.]	0,8425	1,09 [0,47; 2,52]
Unbekannt	7	2 (29)	25,79 [1,48; n. b.]	8	4 (50)	11,07 [0,59; n. b.]	0,1405	0,22 [0,02; 1,99]
Schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse								
Diarrhö								
Positiv	66	9 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	12 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4521	0,72 [0,30; 1,71]
Negativ	50	11 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	17 (33)	n. b. [6,93; n. b.]	0,2029	0,61 [0,29; 1,31]
Unbekannt	7	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8	1 (13)	n. b. [1,38; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Datenschnitt vom 15.07.2020 der EXAMINER-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutationstatus (IxRS) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse wie auch die Analyse der Gesamtpopulation eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE für die niedriger dosierte Darreichungsform von Cabozantinib in der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstaus (IxRS) für Orale Stomatitis/Mukositis, Ausschlag, Gewicht erniedrigt, Blutung sowie Hypertonie und in der Gruppe mit negativem RET-M918T-Mutationsstaus (IxRS) für Gewicht erniedrigt. Diese Ergebnisse sind analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Für einzelne Merkmale und Endpunkte zeigen sich auch entgegengerichtete Effekte, die jedoch nicht statistisch signifikant sind. Da die Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationstatus (IxRS) die Analyse der Gesamtpopulation bestätigen, werden diese als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die graphischen Darstellungen der Subgruppenanalysen zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAMINER-Studie für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse finden sich in den nachfolgenden Abbildungen. Bei Null-Ereignissen in mindestens einem Arm werden keine Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

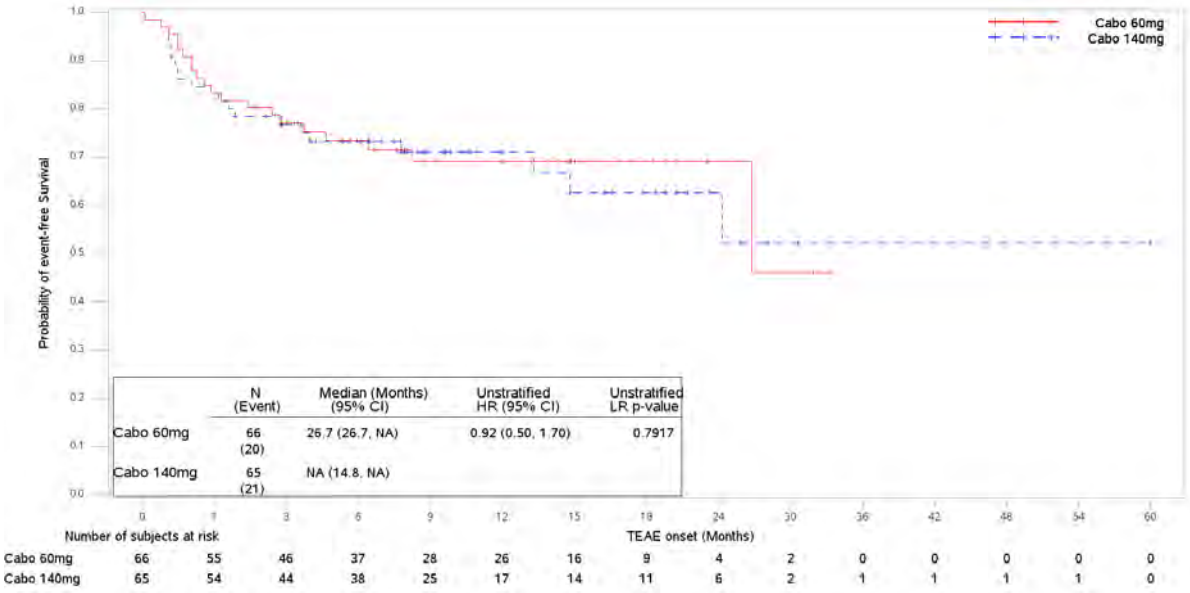


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

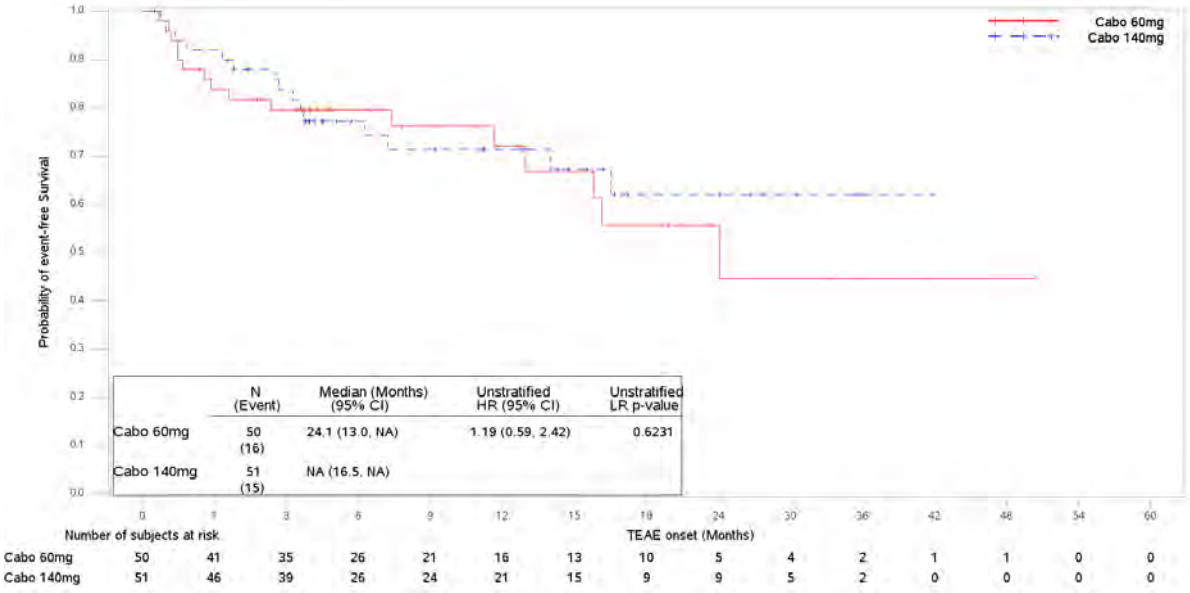


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Abdominalschmerz – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

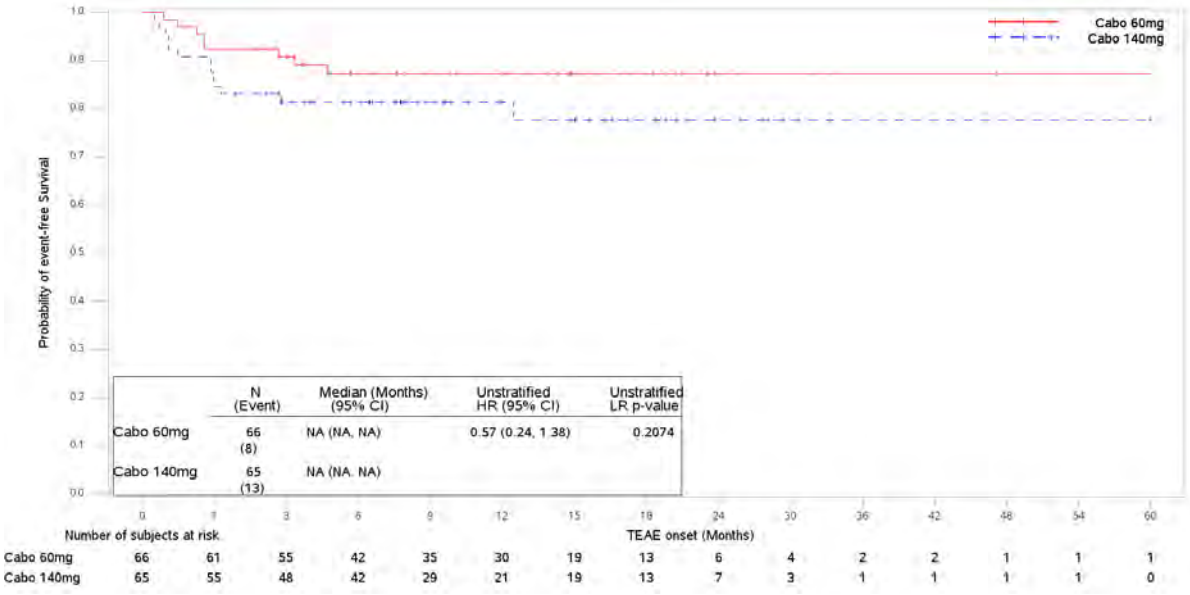


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

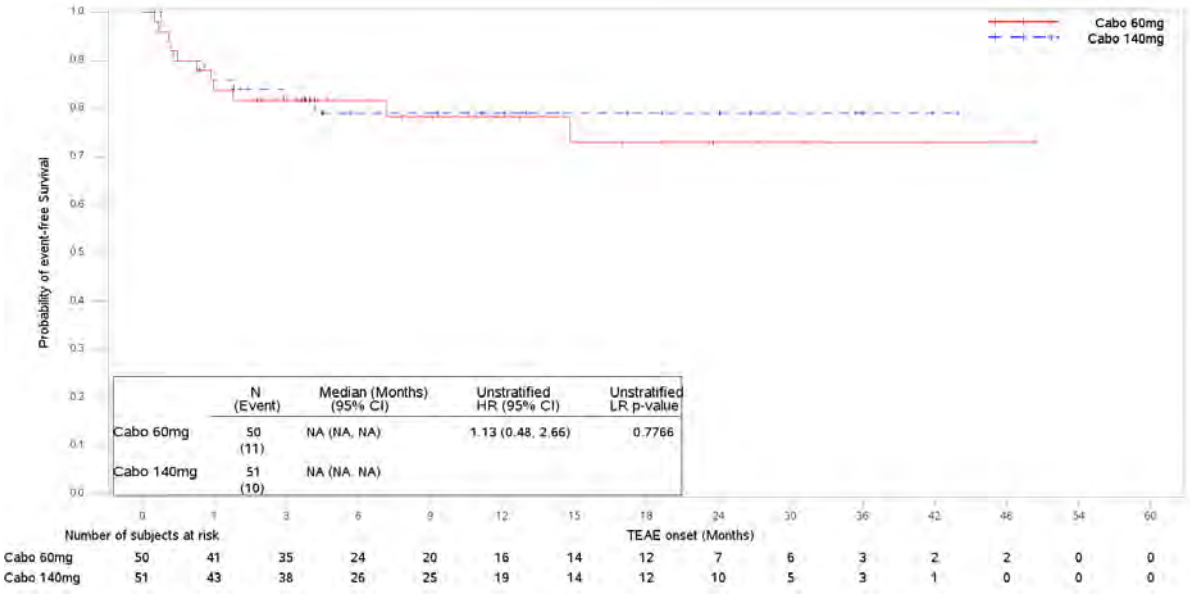


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

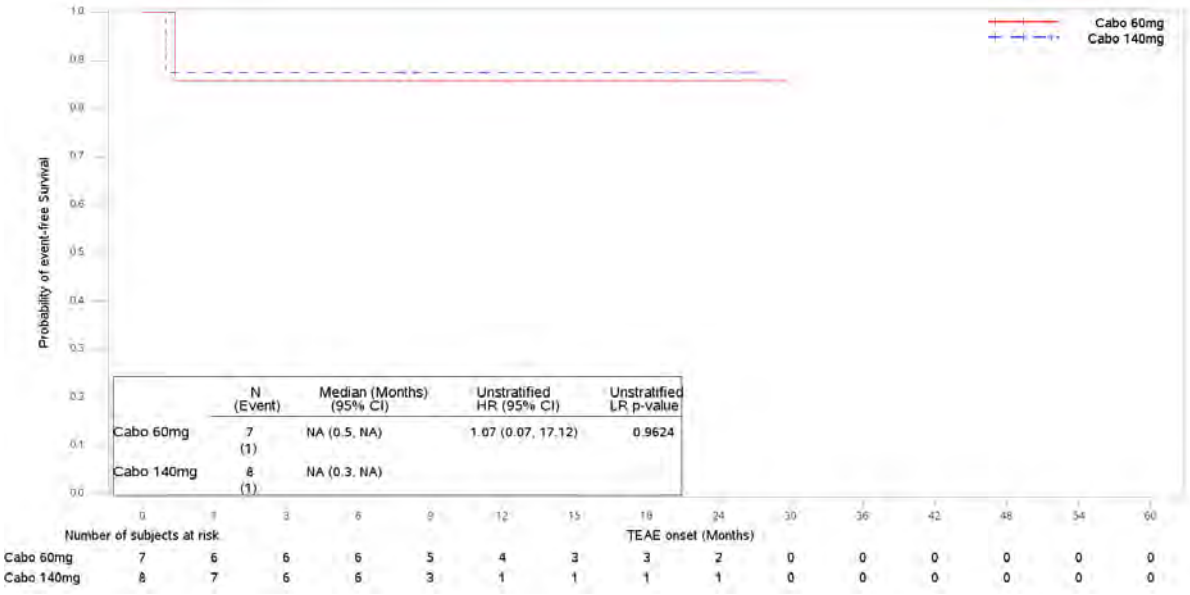


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Obstipation – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

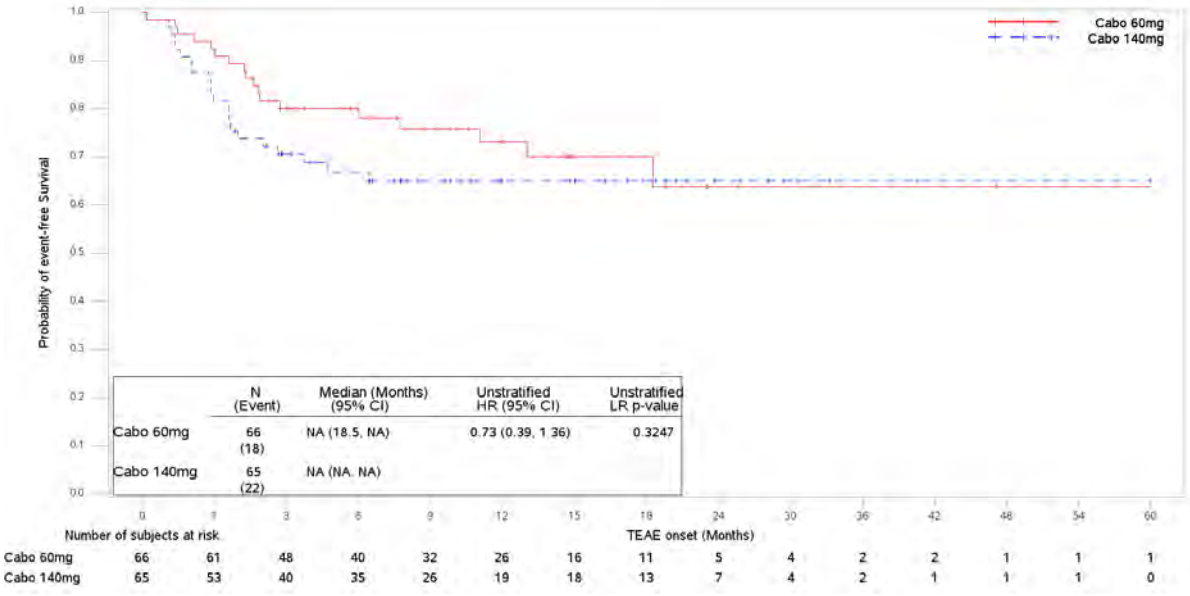


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

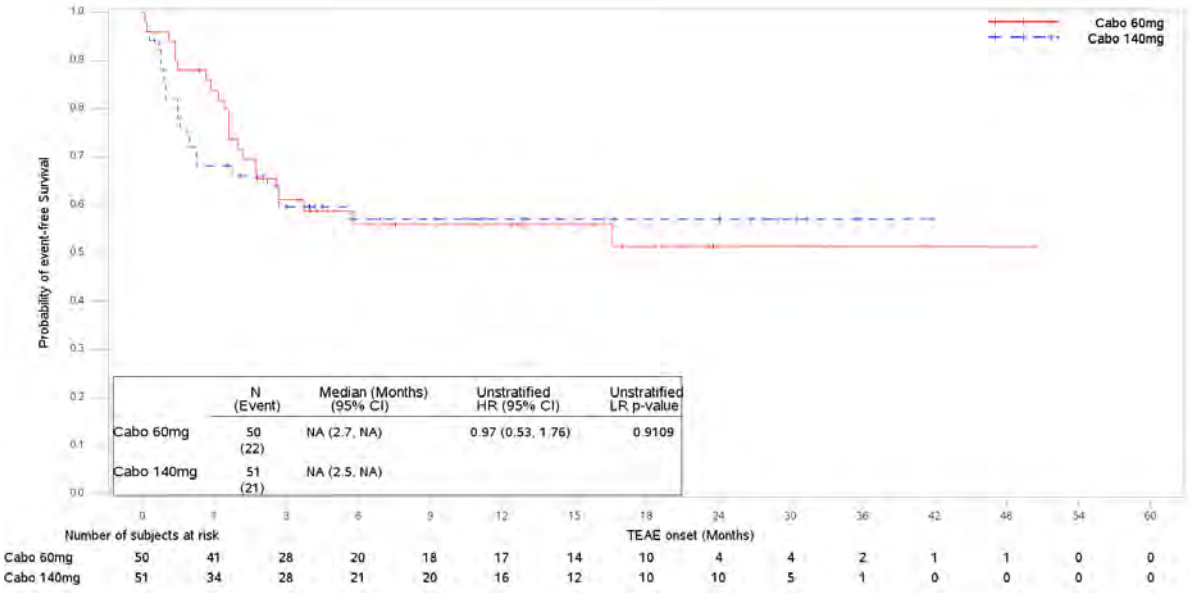


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

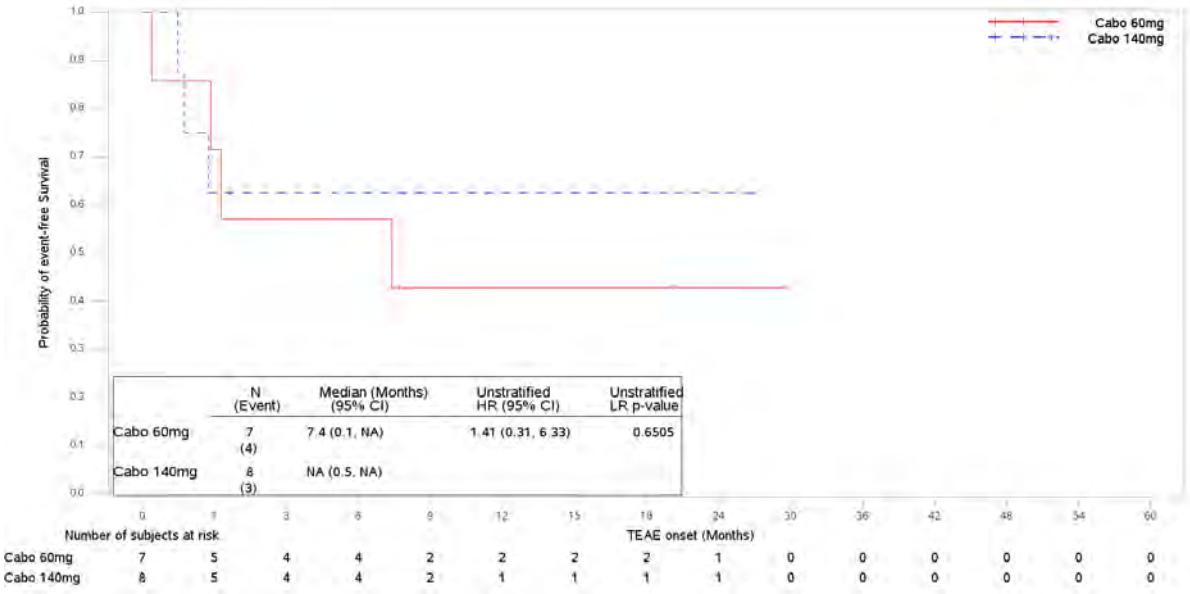


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Appetit vermindert – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

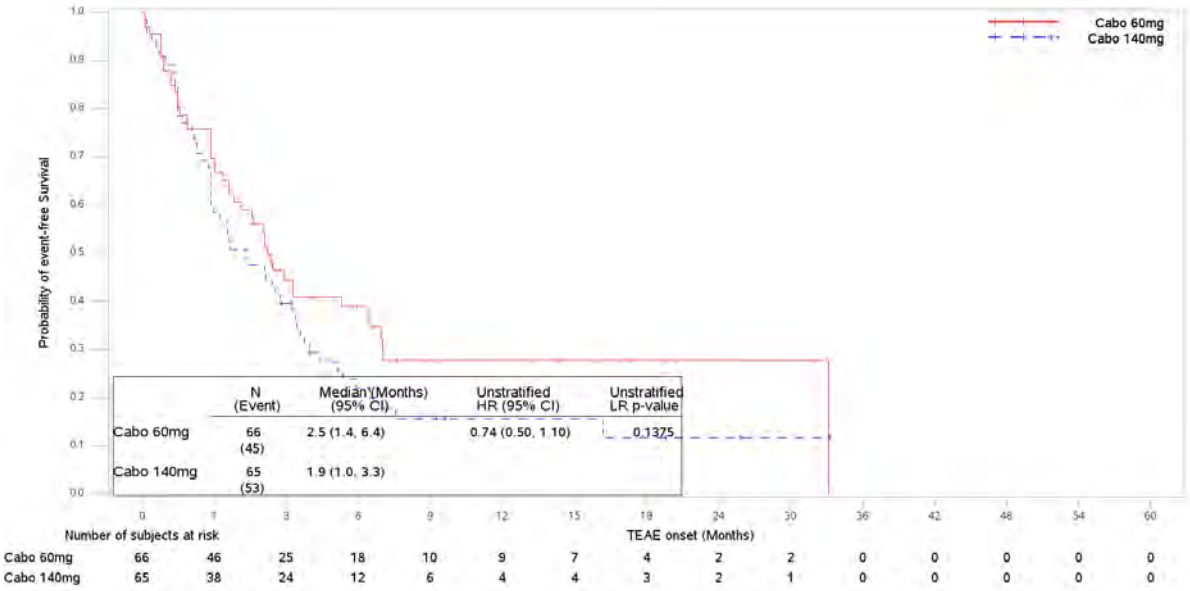


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

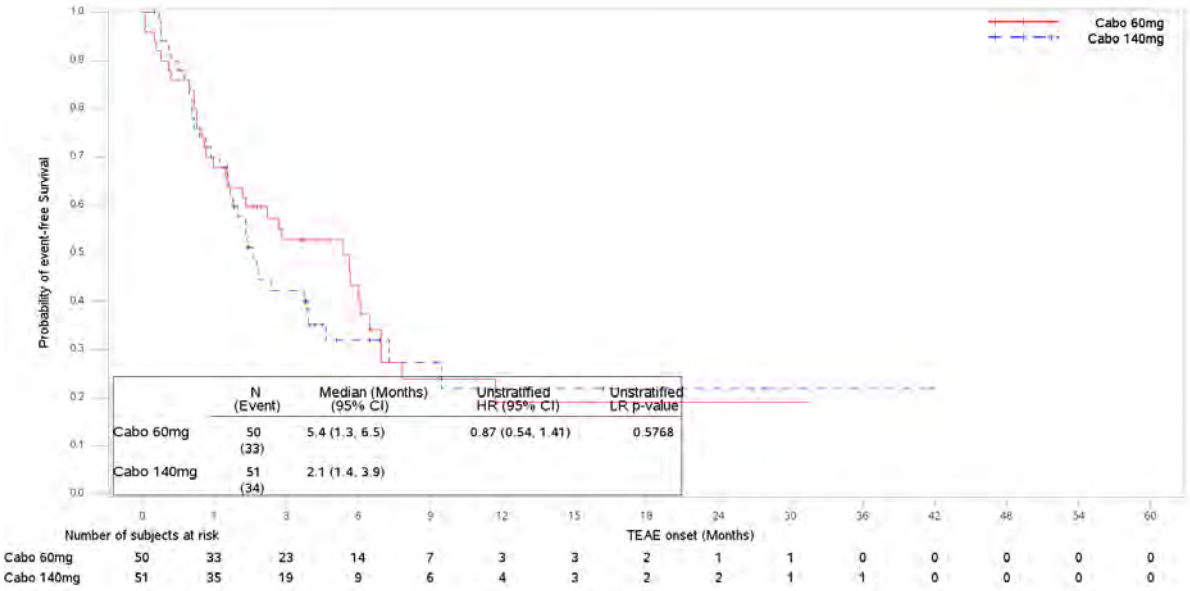


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

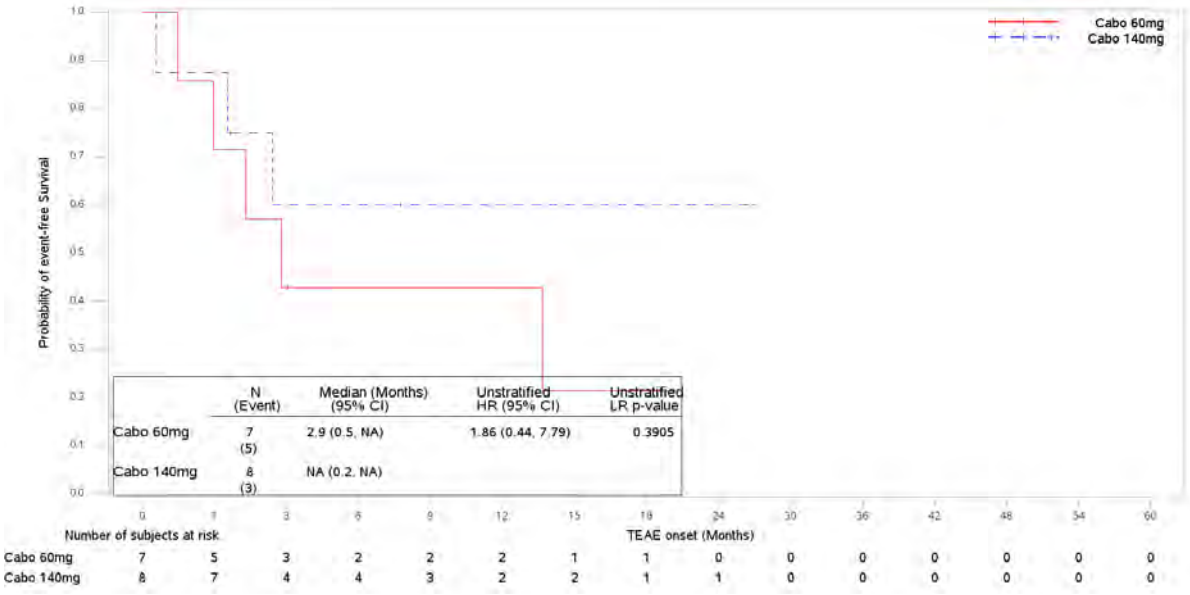


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

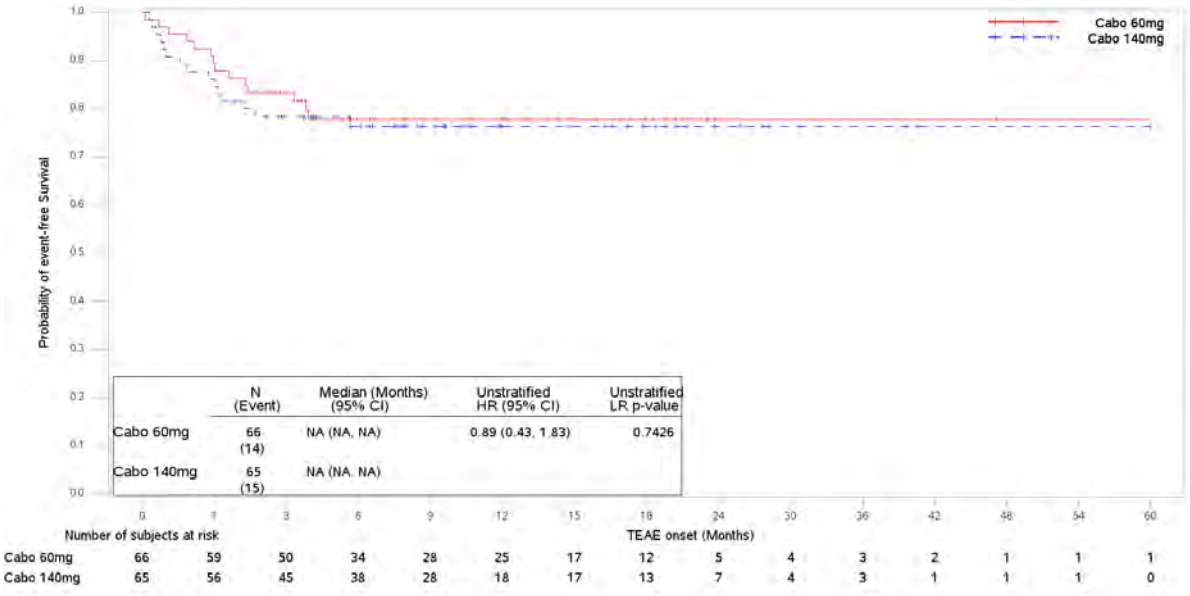


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Dysgeusie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

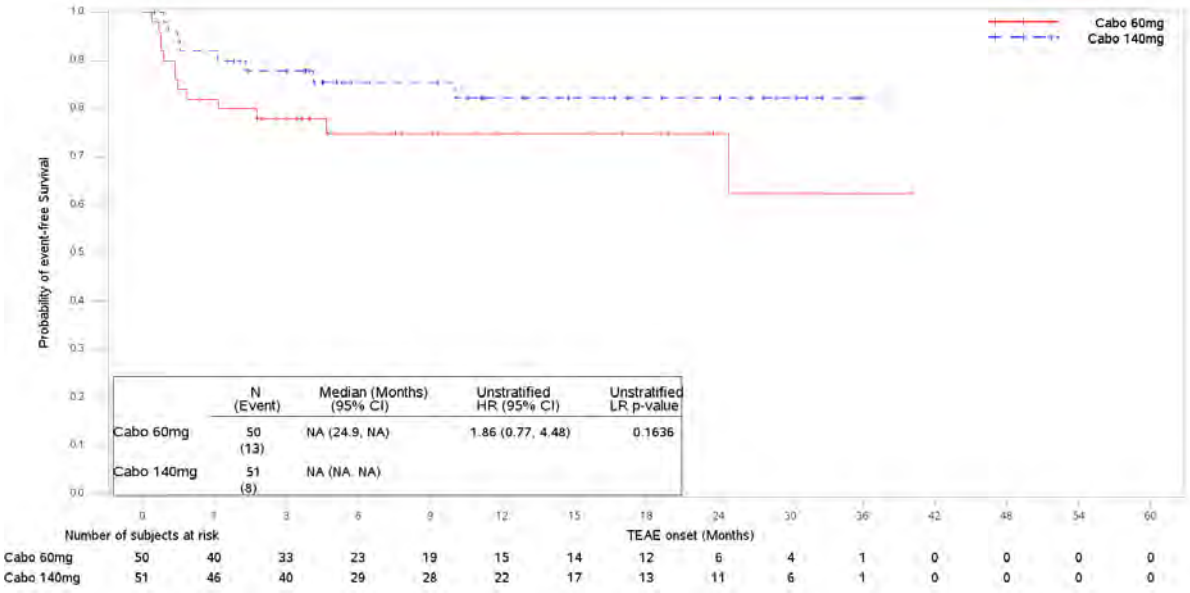


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Dysgeusie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

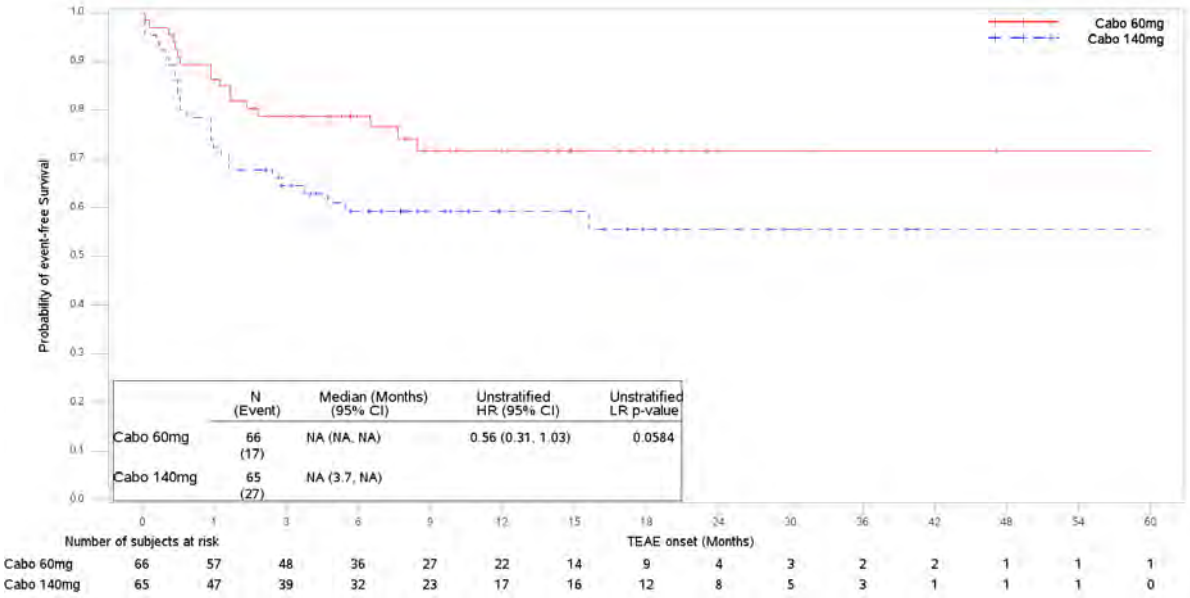


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

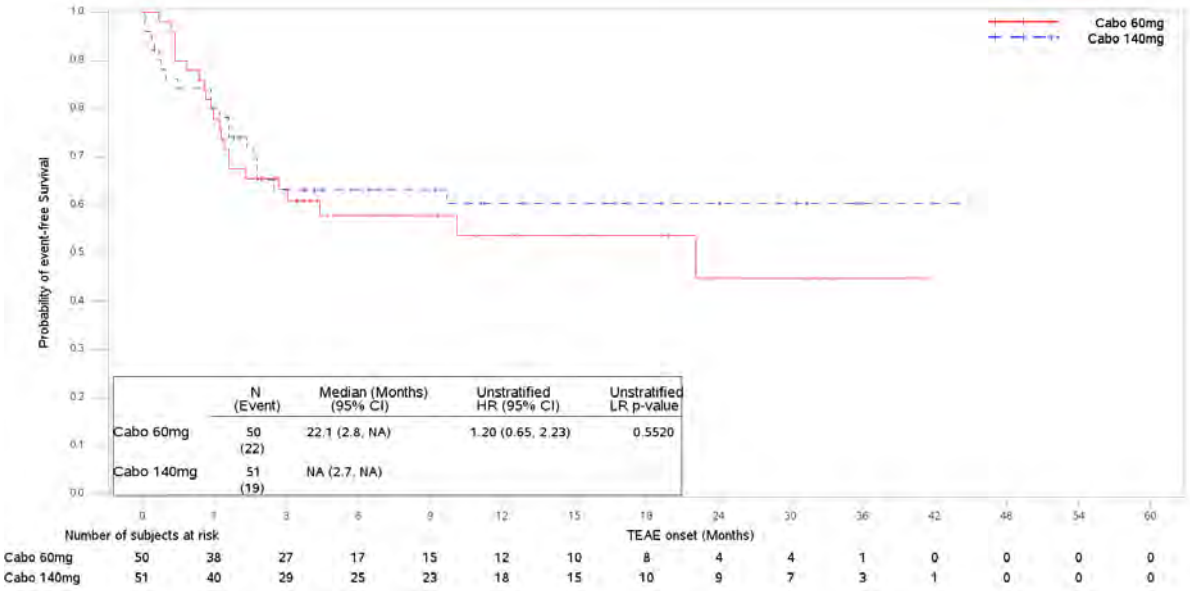


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

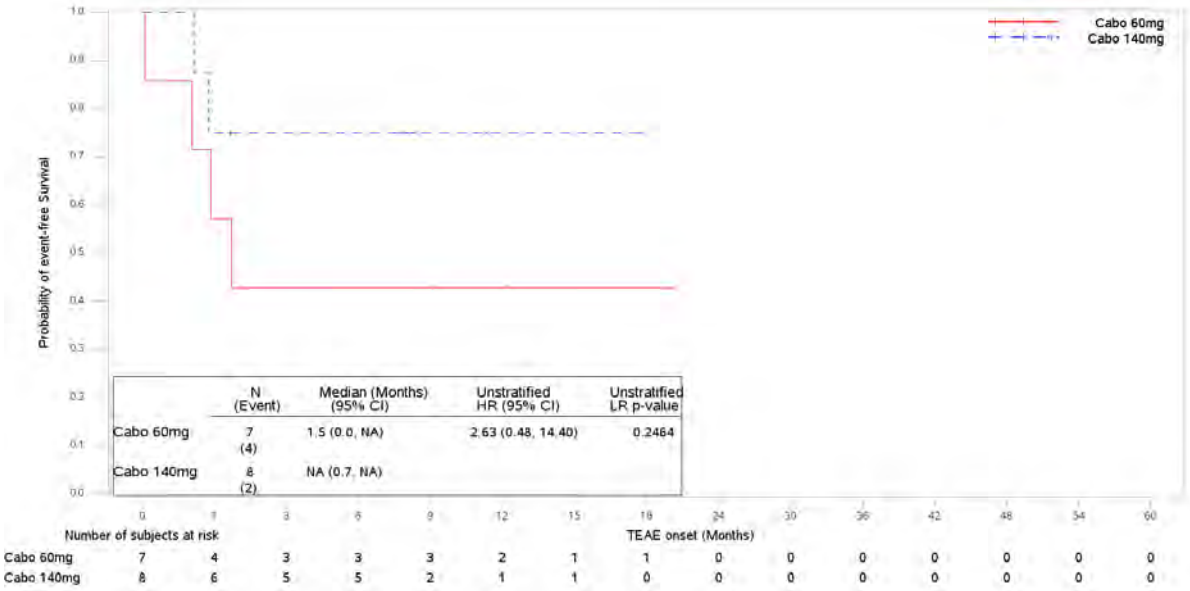


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ermüdung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

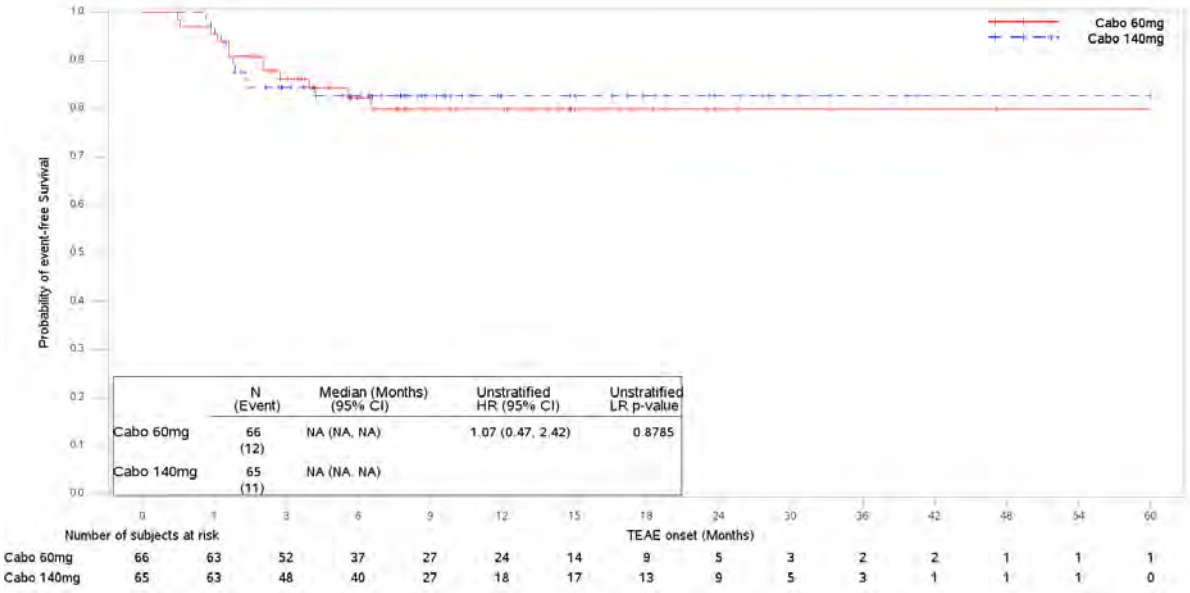


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Änderungen der Haarfarbe – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

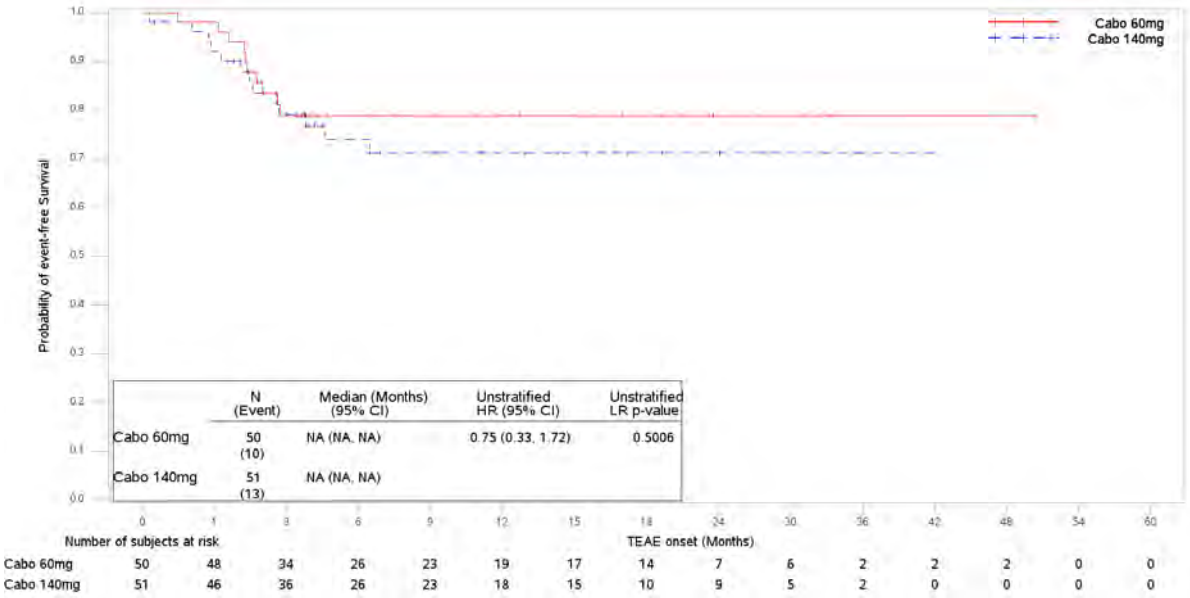


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Änderungen der Haarfarbe – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

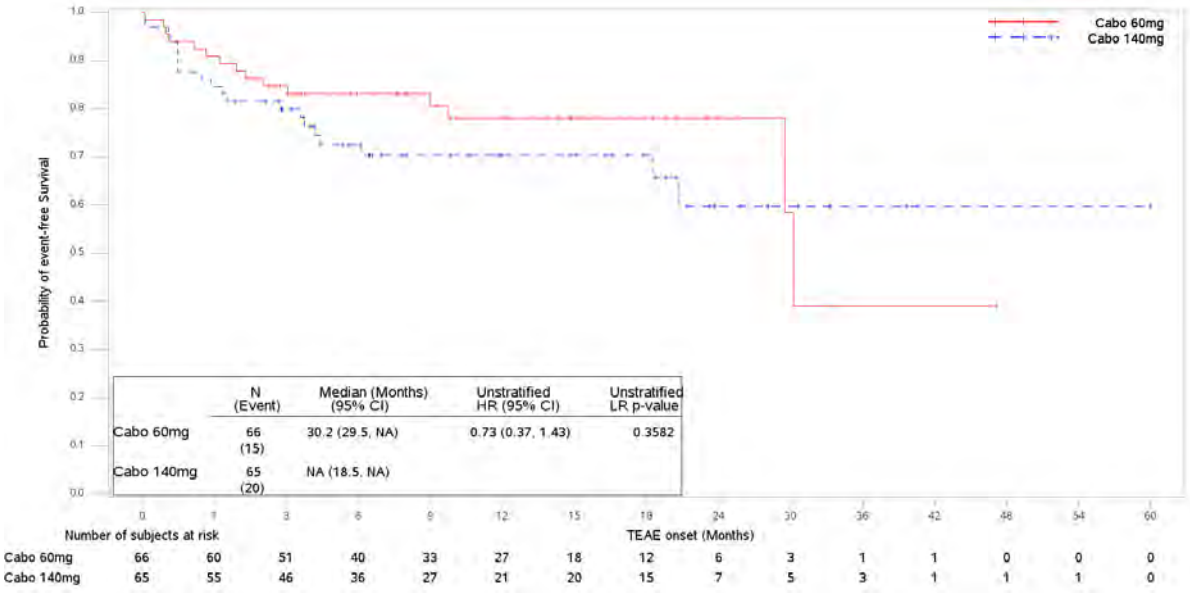


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

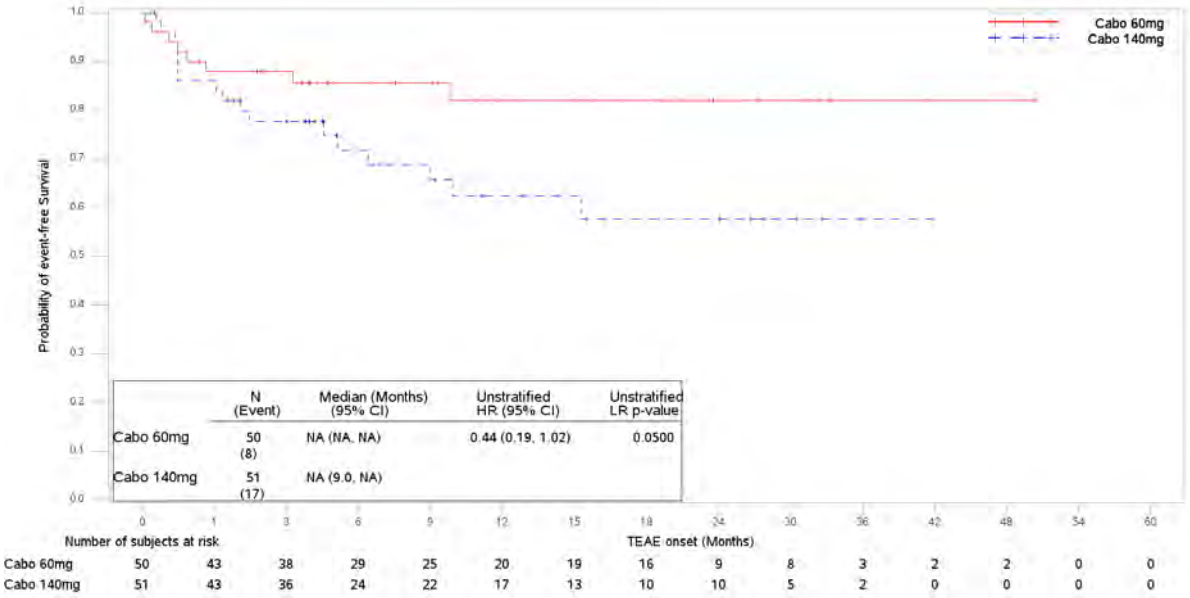


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

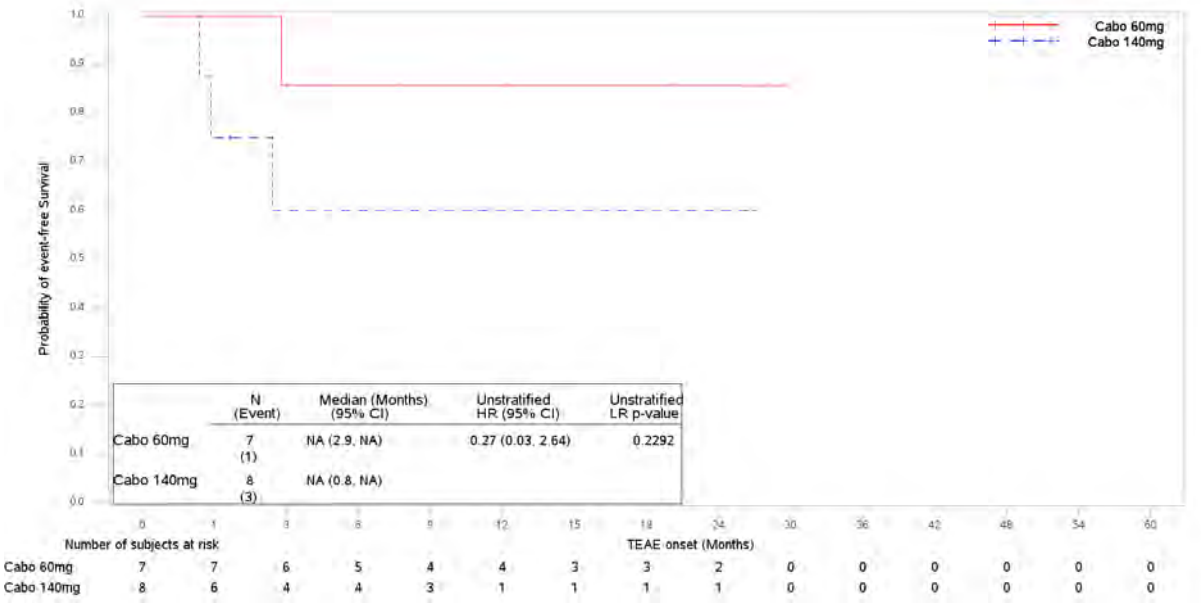


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Übelkeit – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

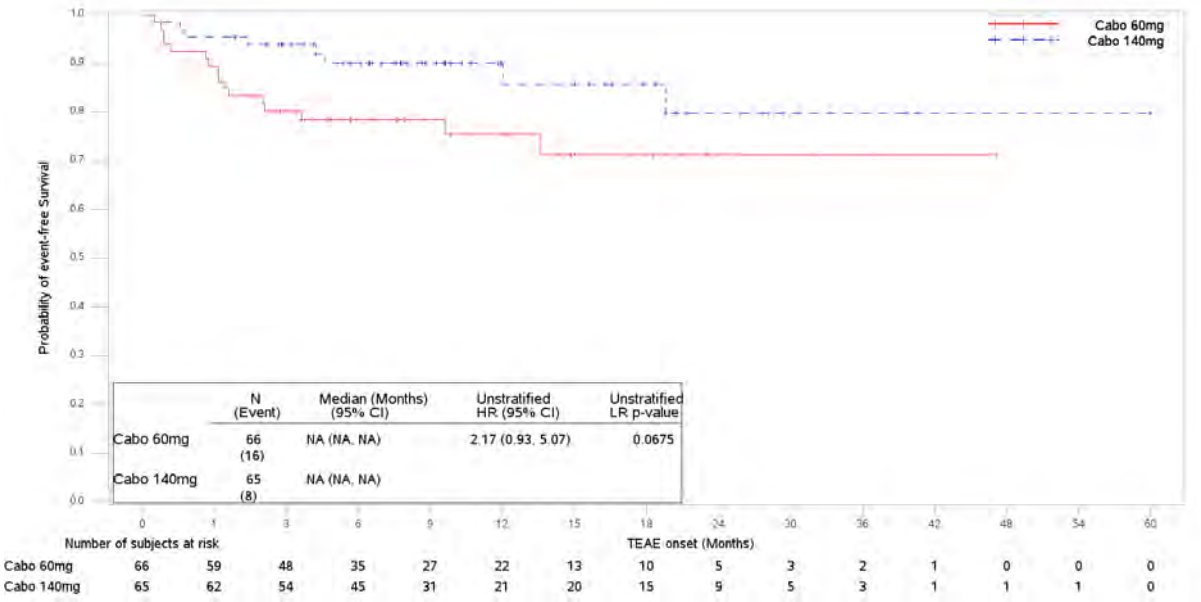


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

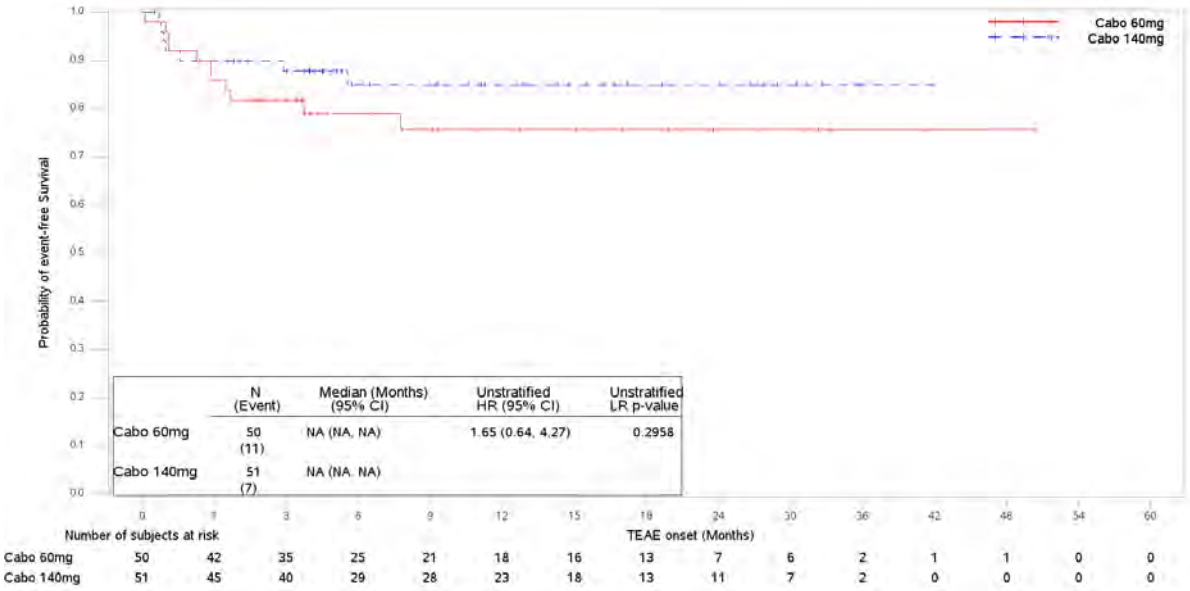


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

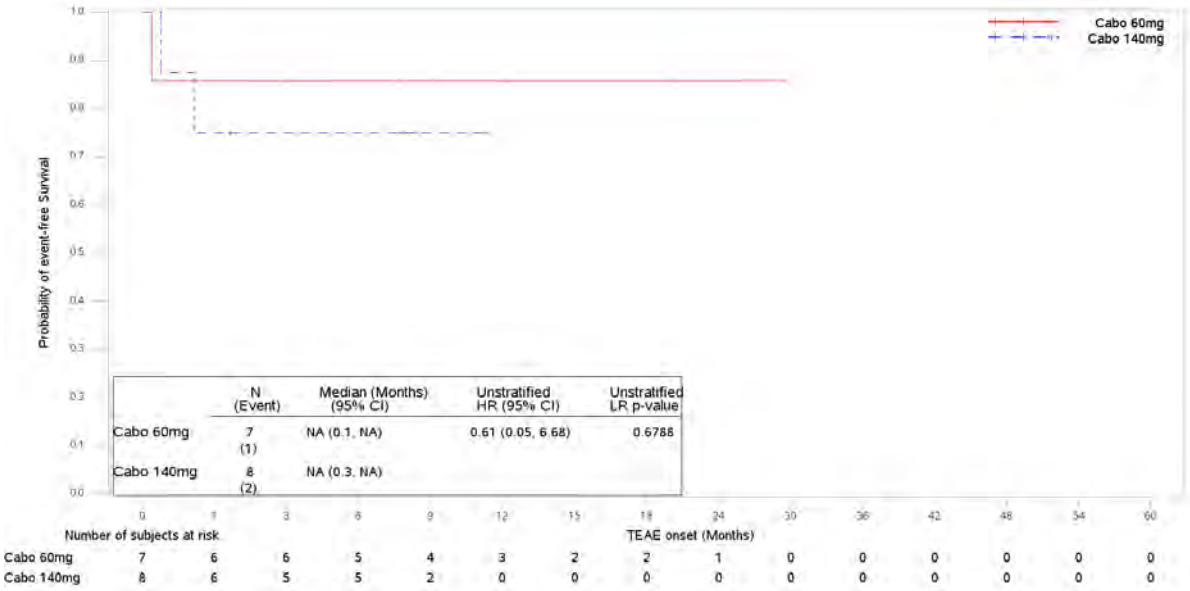


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Mundschmerzen – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

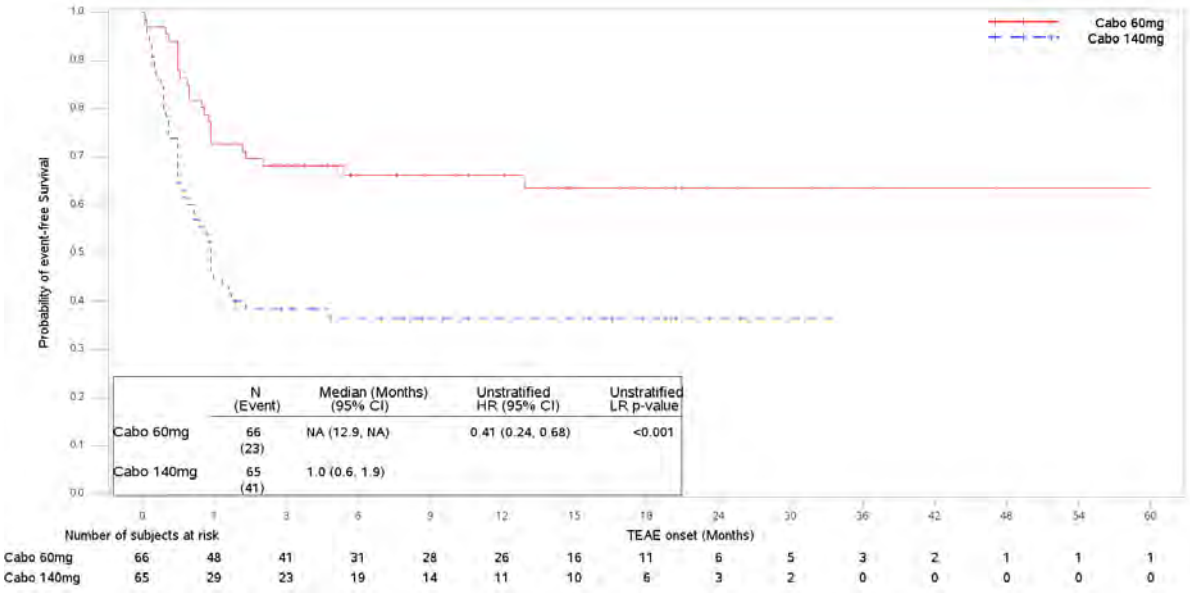


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

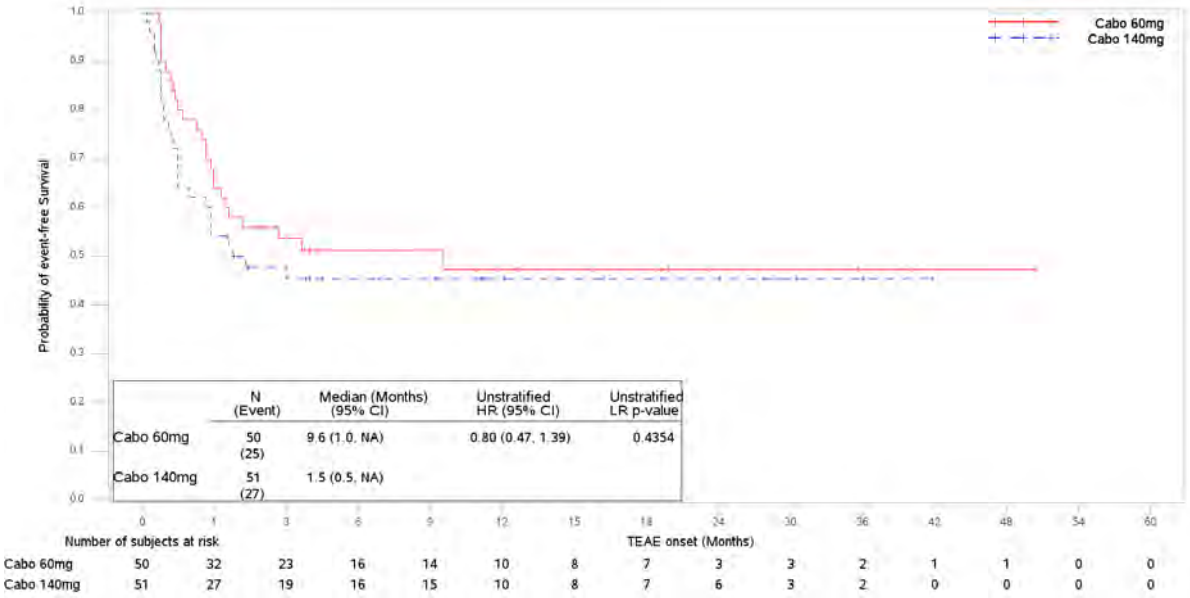


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

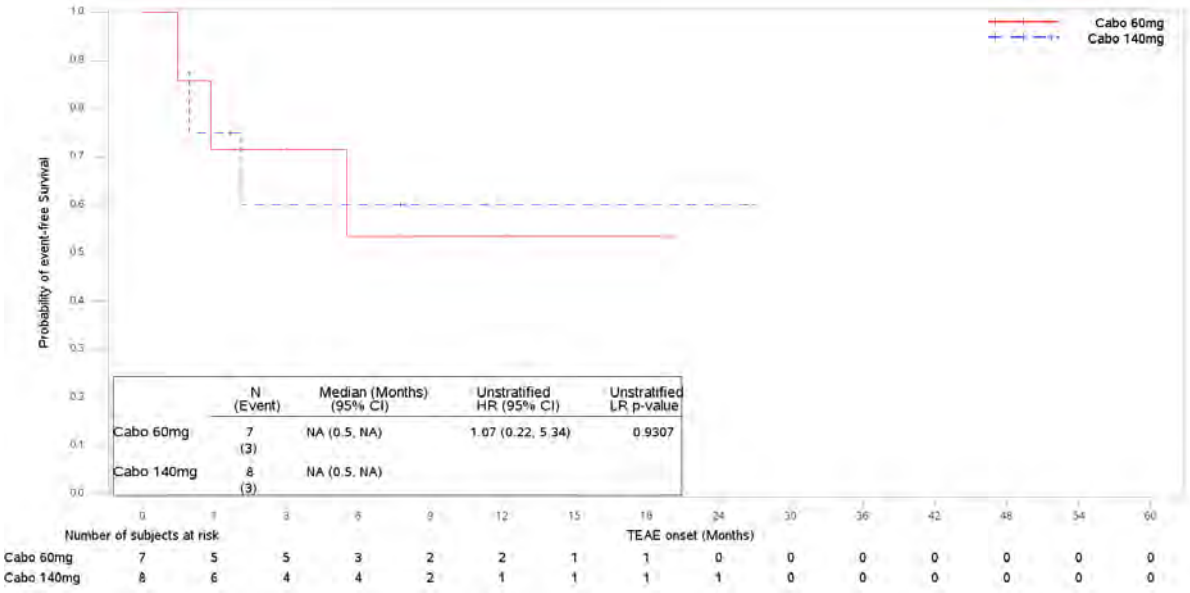


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Orale Stomatitis/Mukositis – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

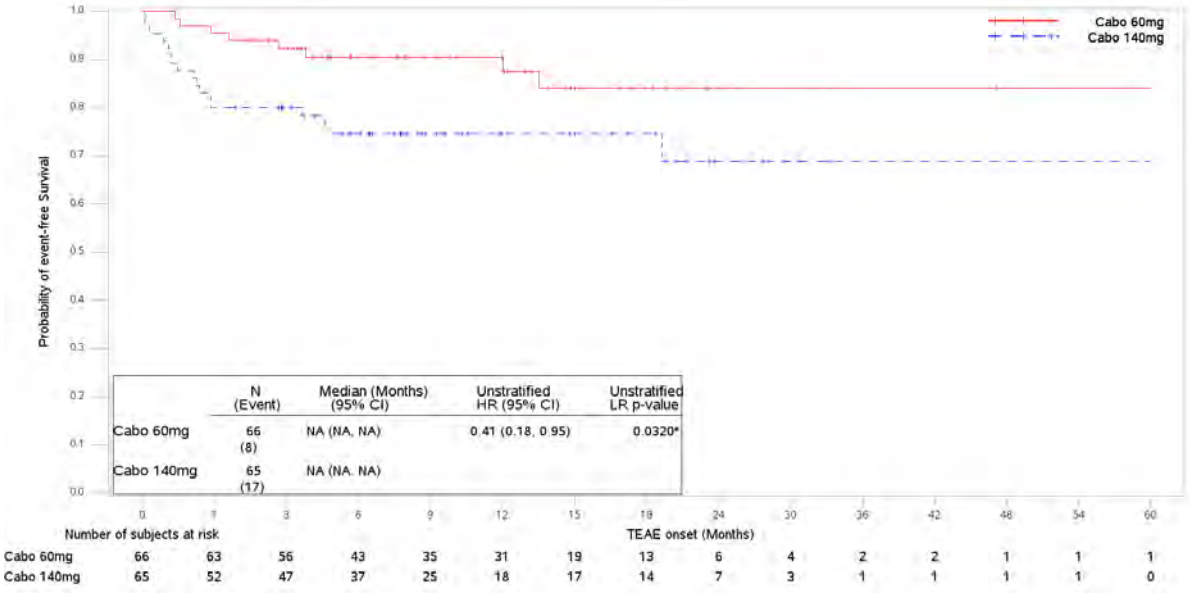


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

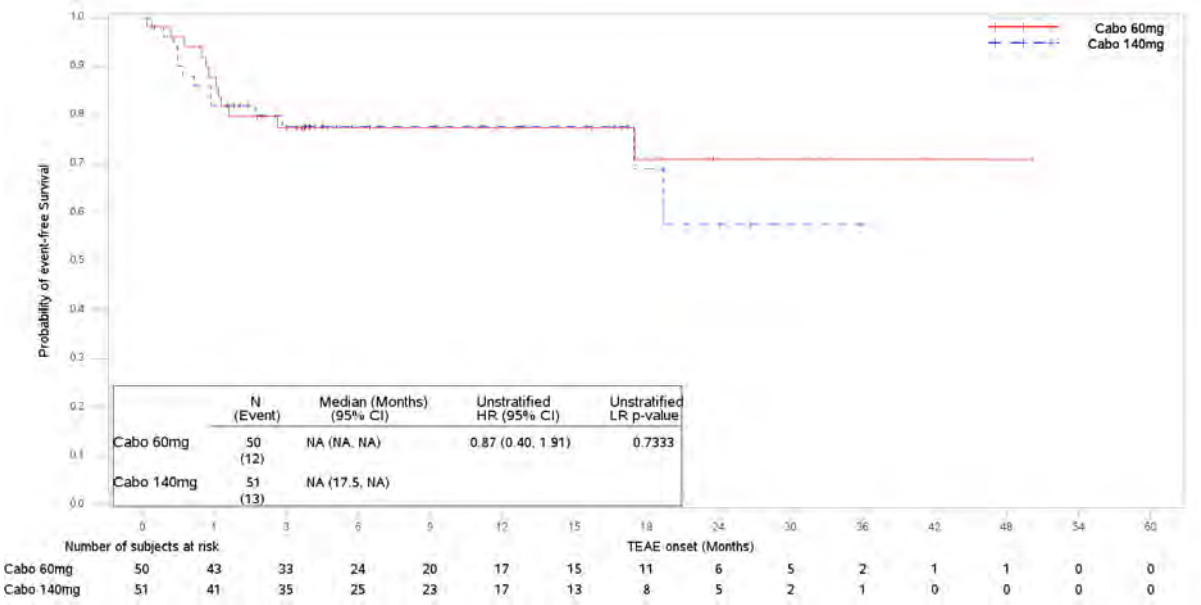


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

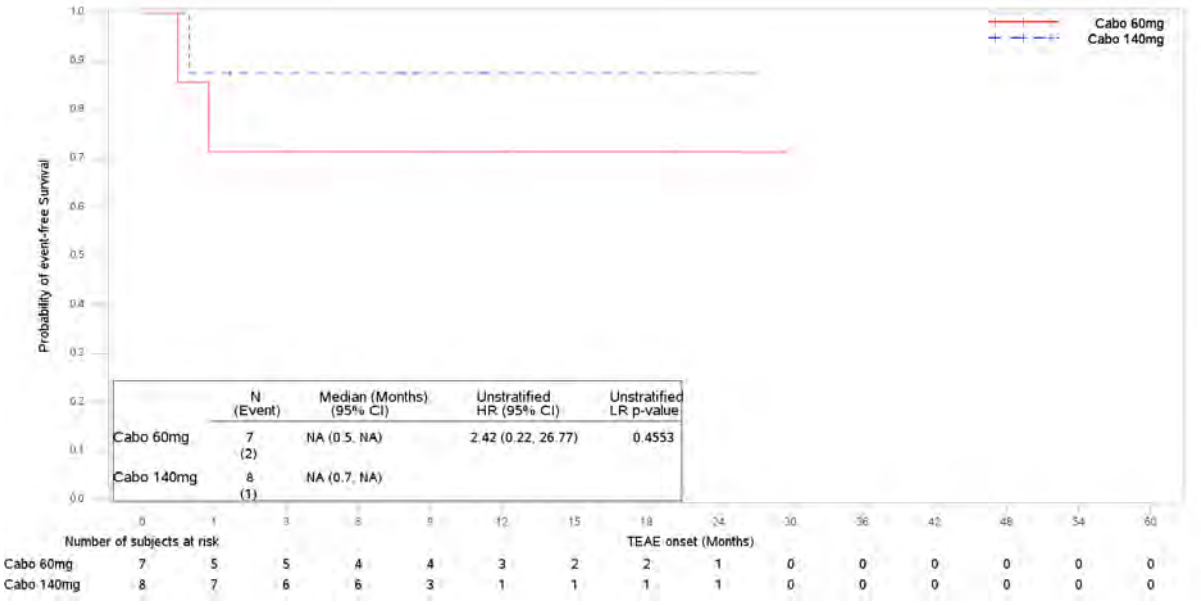


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Ausschlag – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

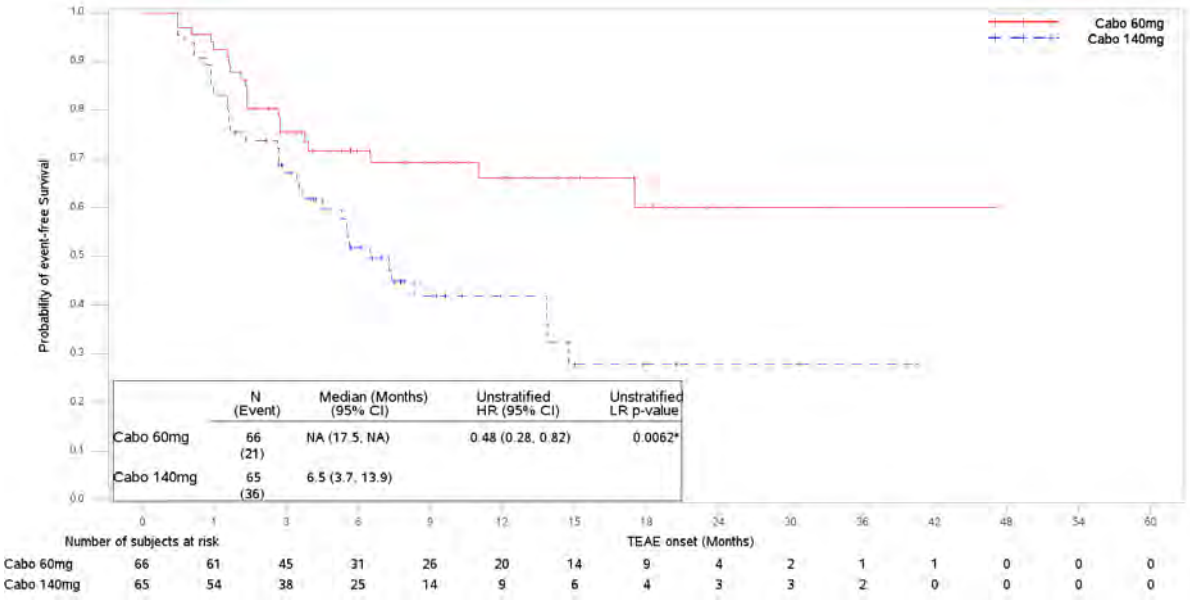


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

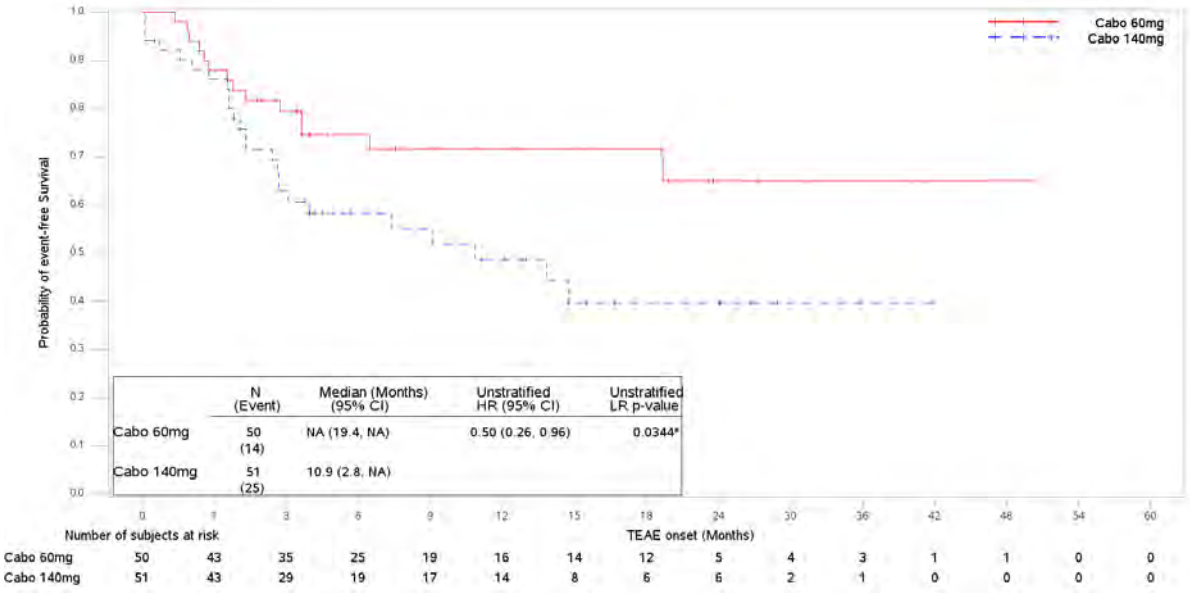


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

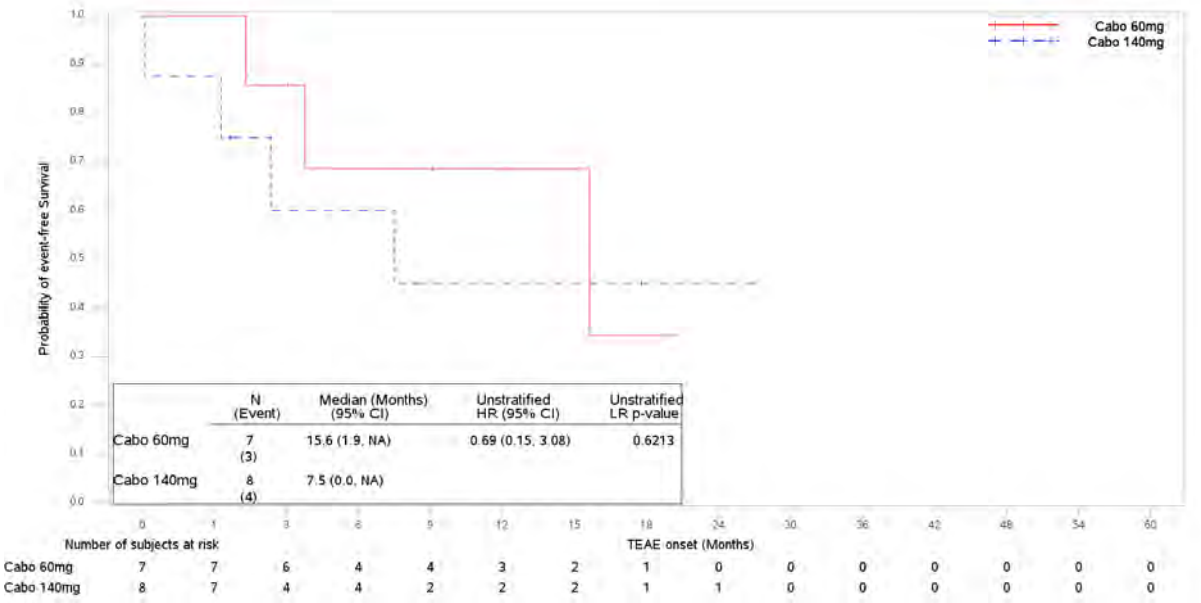


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Gewicht erniedrigt – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

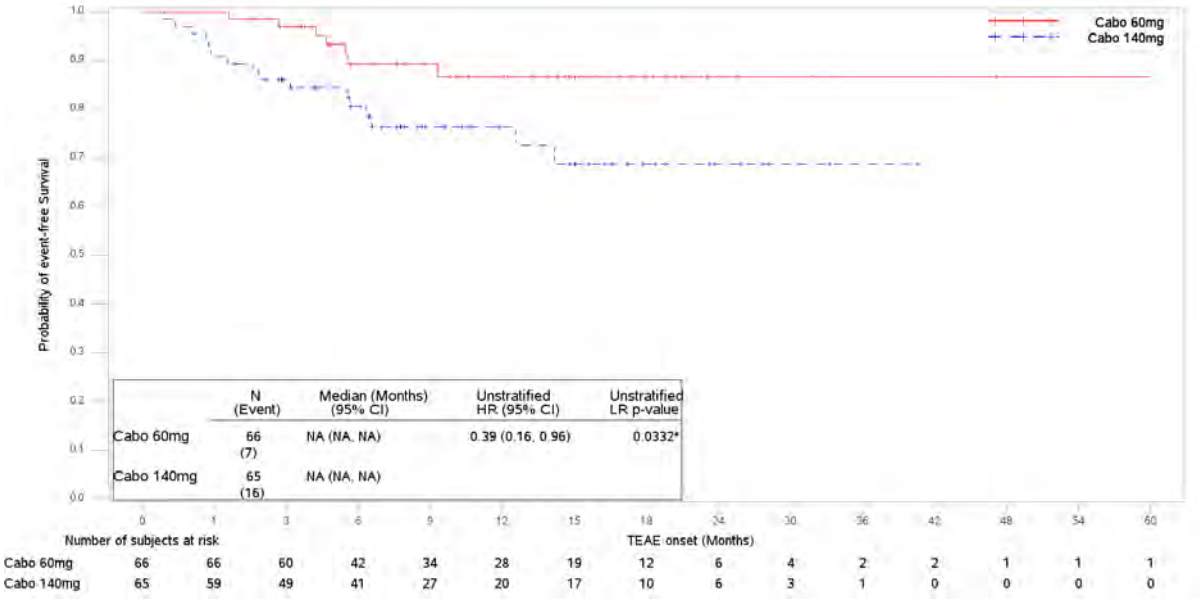


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

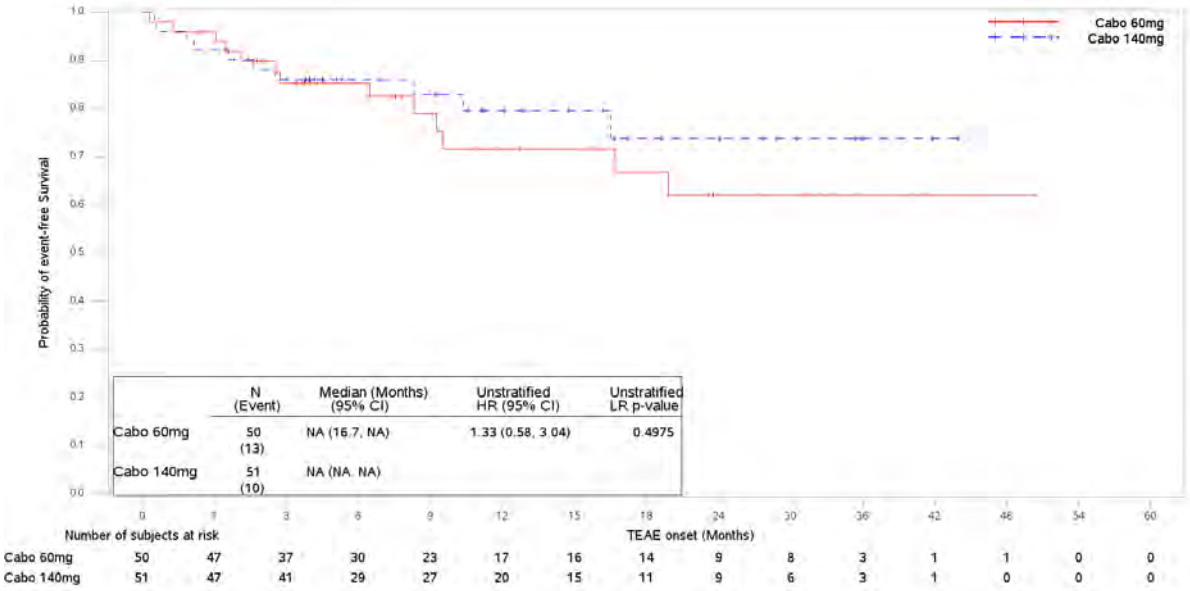


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

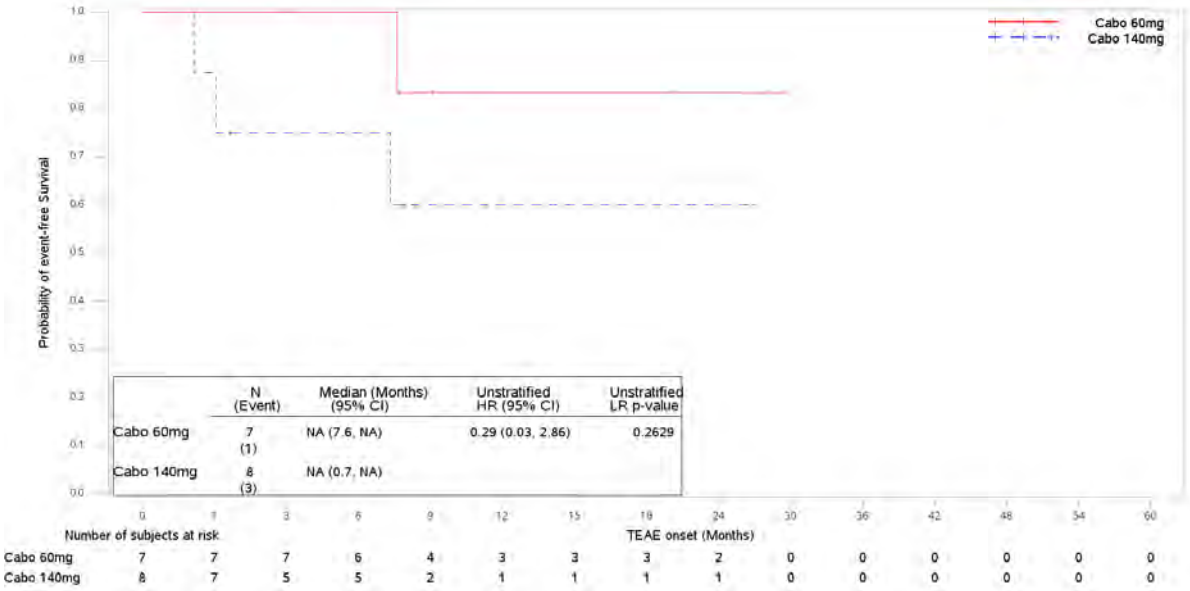


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Blutung – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

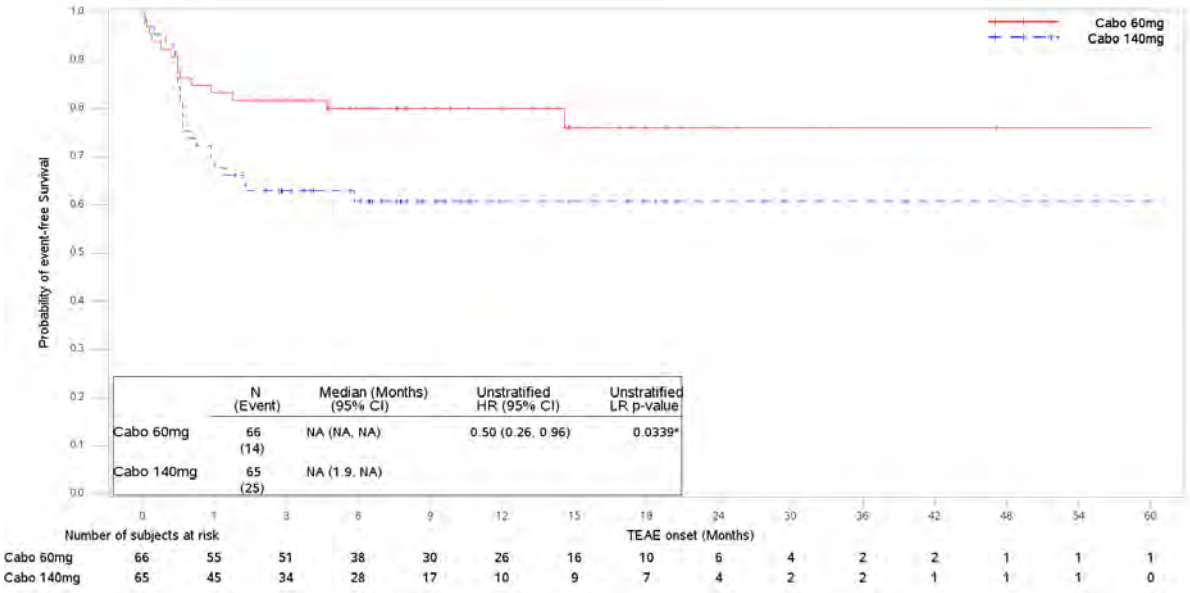


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

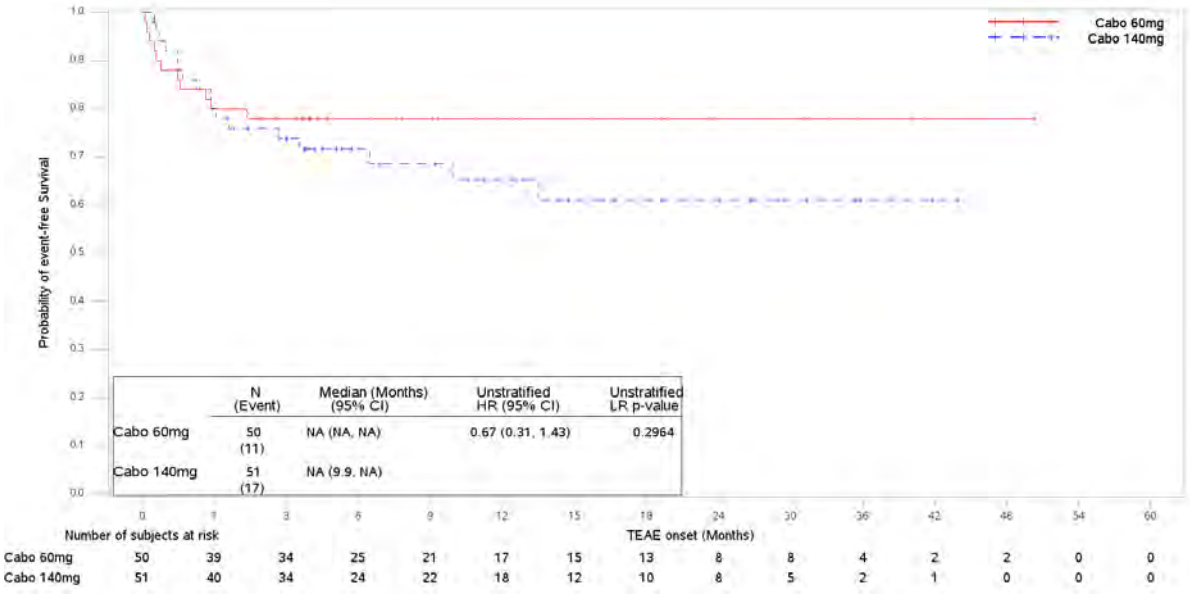


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

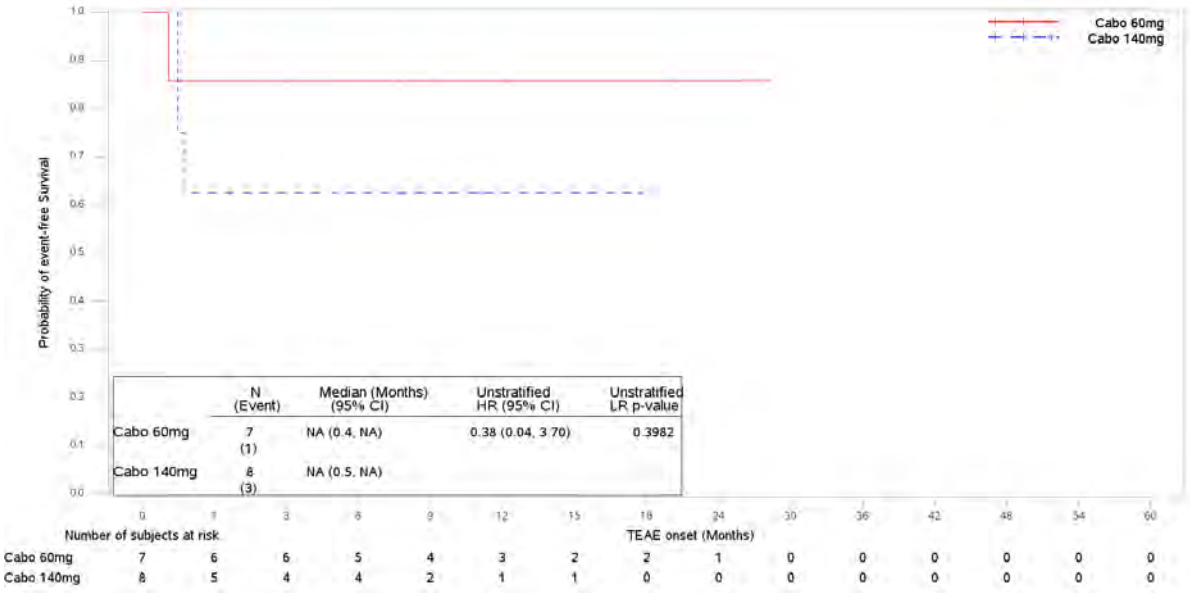


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Hypertonie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

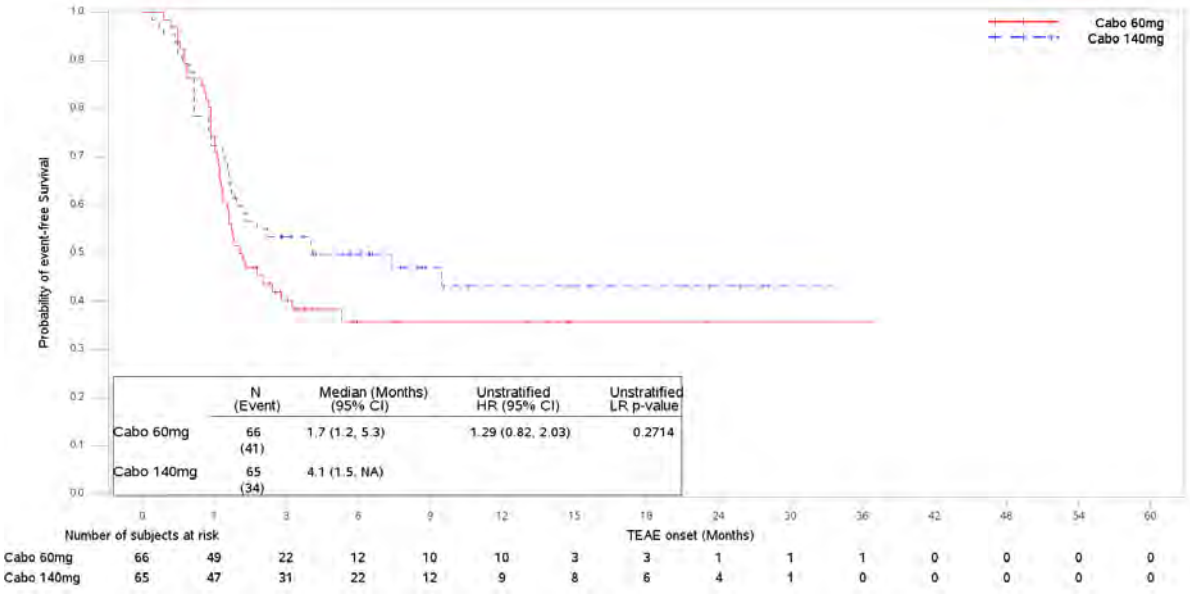


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

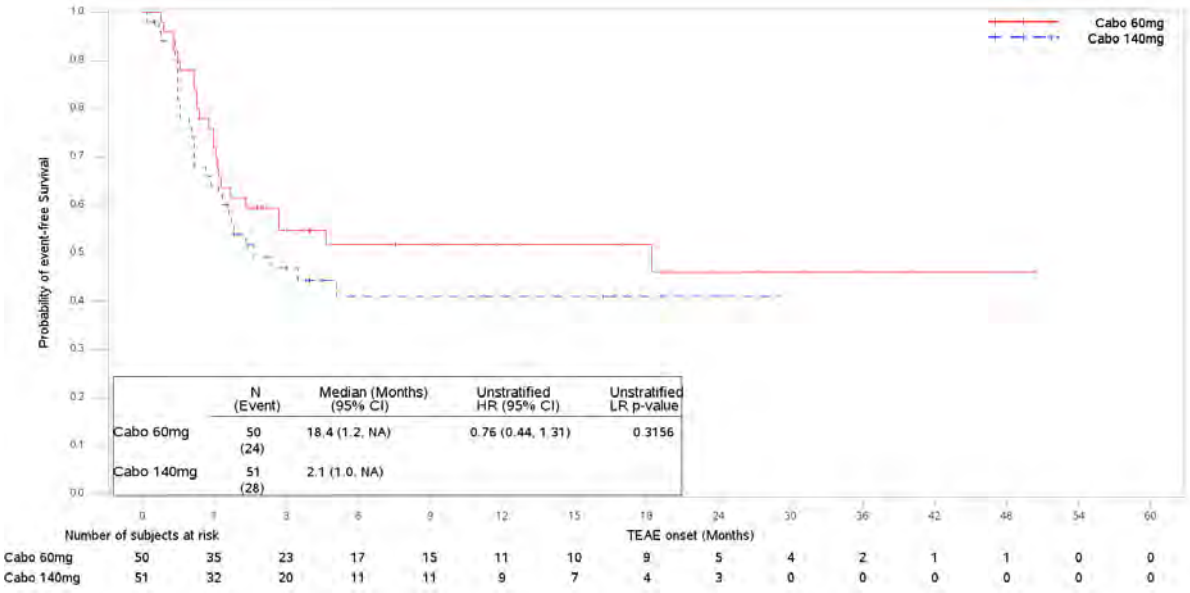


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

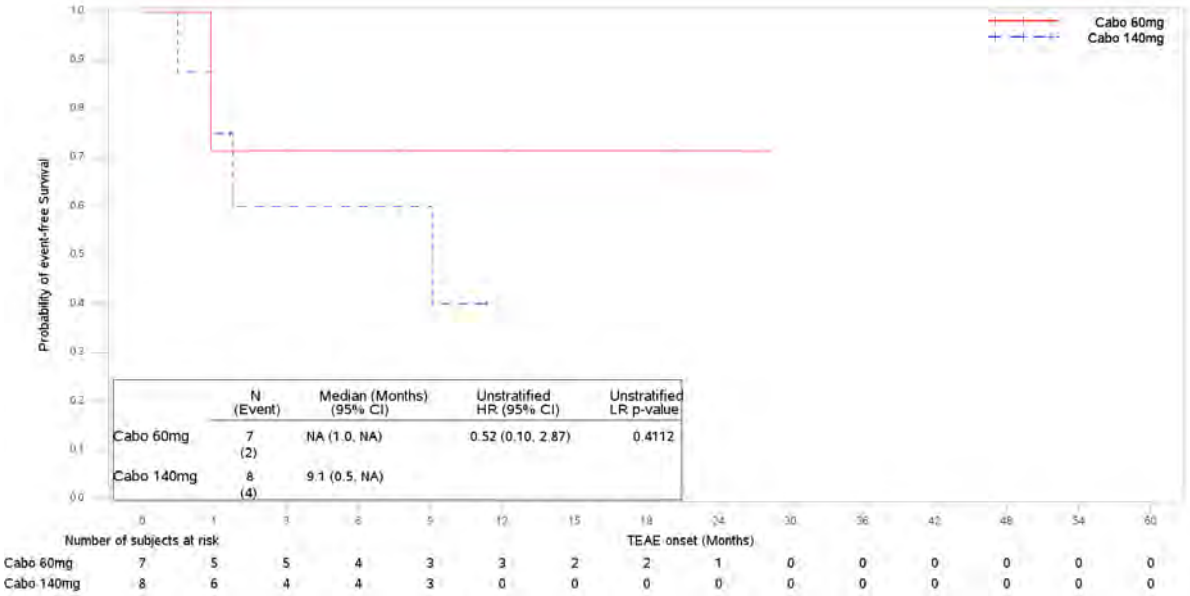


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

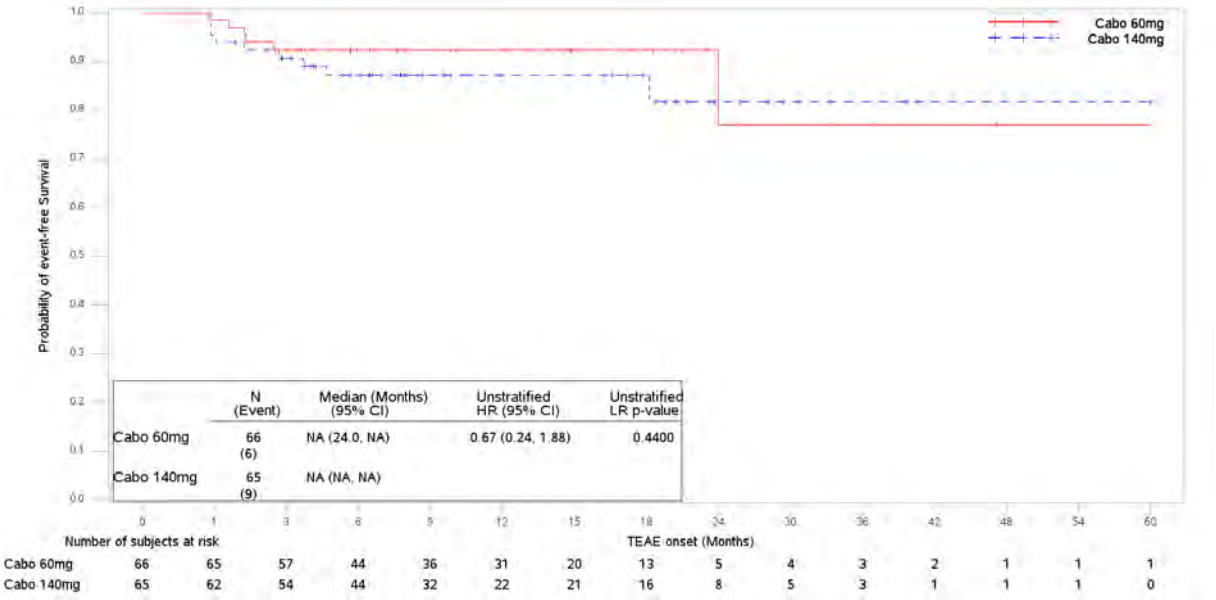


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

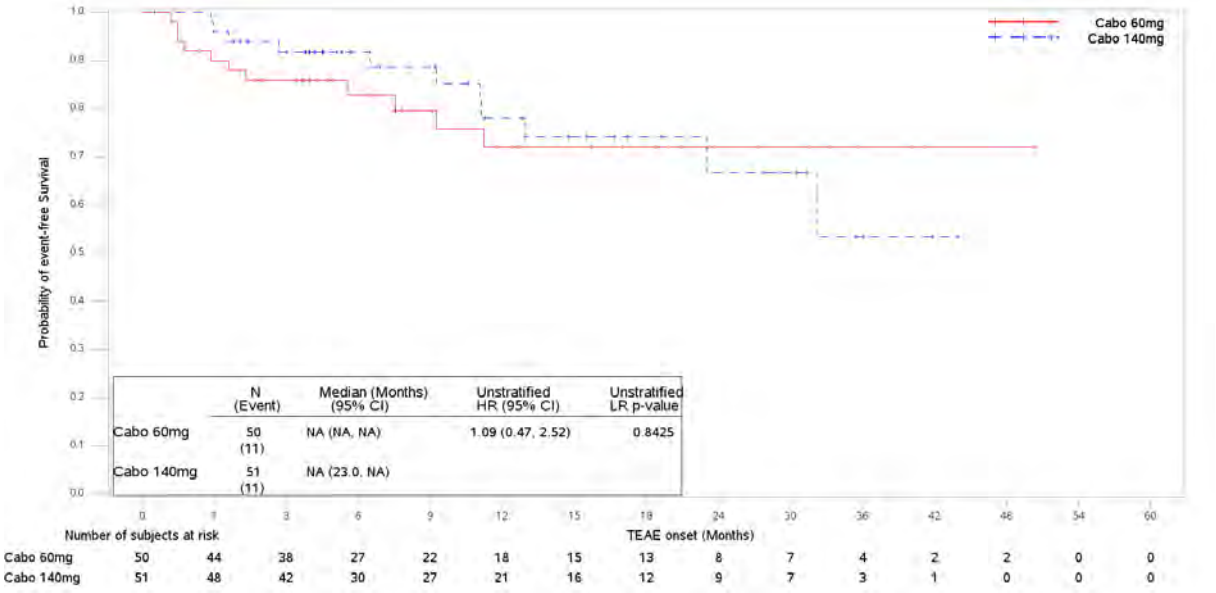


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

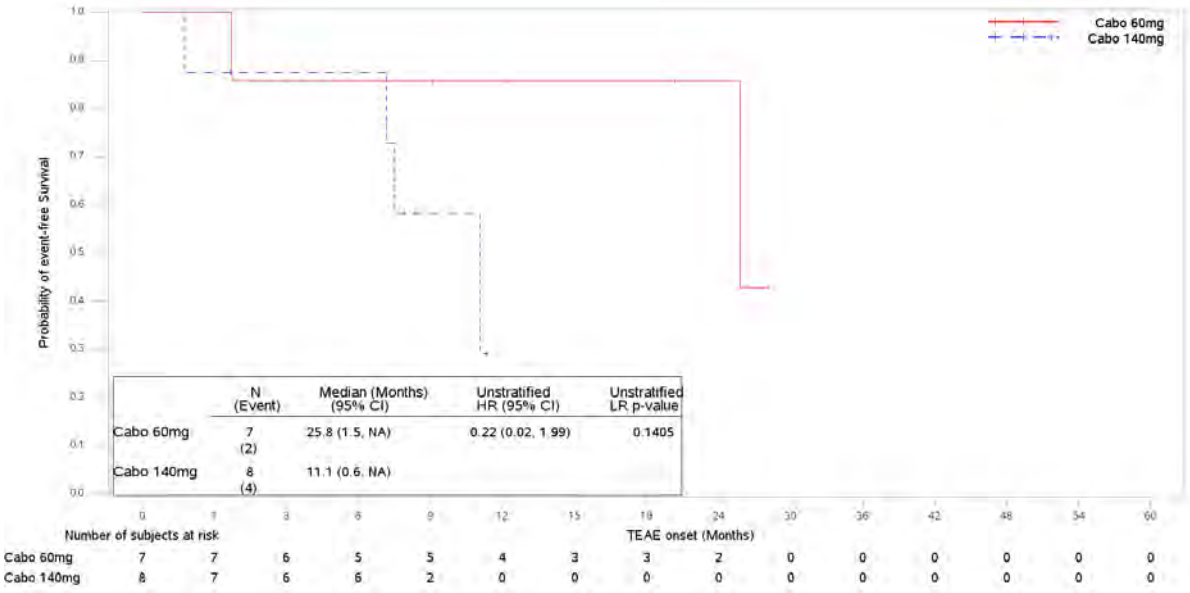


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für UE von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Proteinurie – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

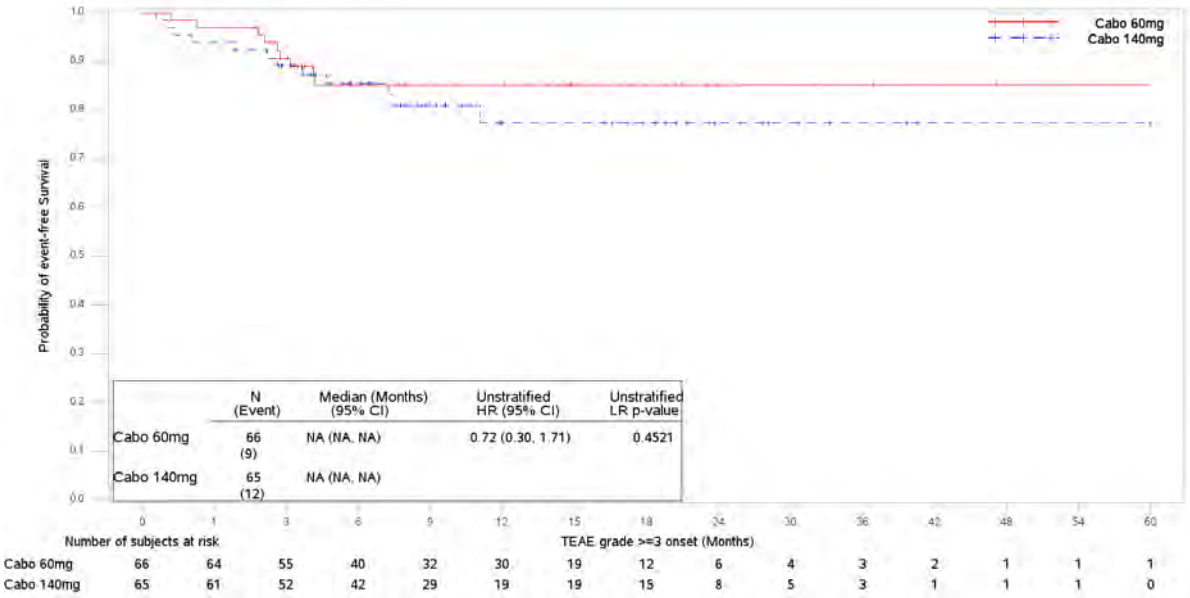


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

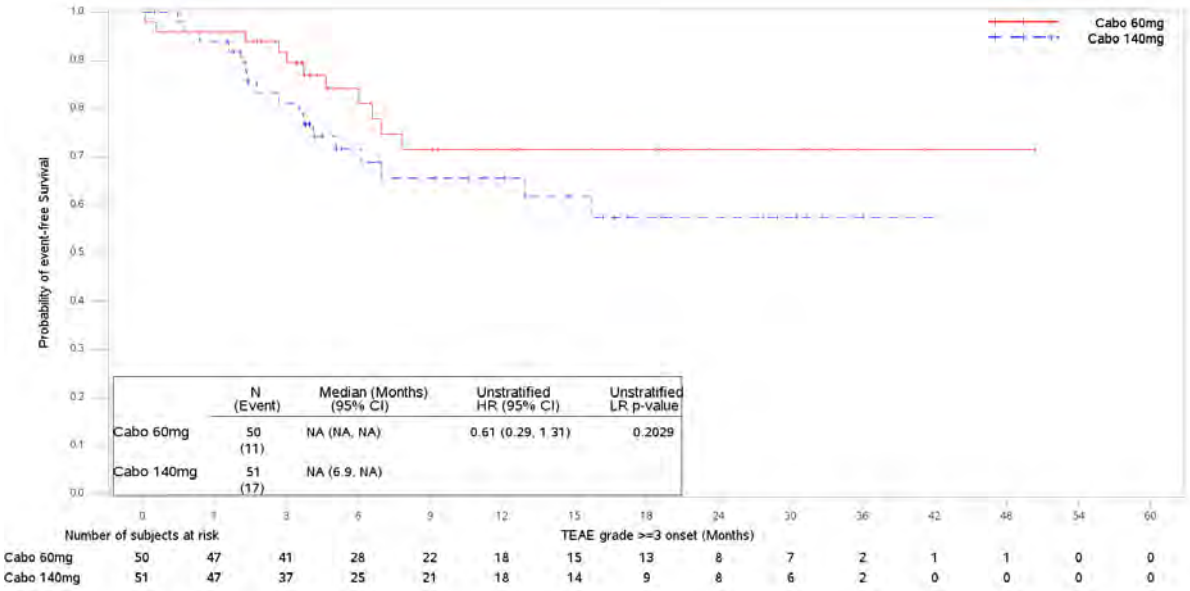


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse von Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus für schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse und zu überwachende Ereignisse - Diarrhö – Datenschnitt 15.07.2020 der EXAMINER-Studie

Ergebnisse für Verträglichkeit (UE; SUE; UE mit CTCAE-Grad ≥ 3; UE, die zum Therapieabbruch führten) nach SOC und PT

In Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 werden die Ergebnisse für die EXAM-Studie (XL184-301) zum Endpunkt Verträglichkeit nach Organsystemen und Einzelereignissen (SOC und PT) zur finalen Analyse (Datenschnitt 28.08.2014) und supportiven Analyse (Datenschnitt 15.06.2011) dargestellt. Dabei werden für UE (unabhängig vom Schweregrad) alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt. Die Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, werden vollständig, jedoch deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-45: Ereigniszeitanalysen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	56 (26,2)	n. e. [33,61; n. e.]	109	18 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5441	1,18 [0,69; 2,04]
Anämie	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2315	0,62 [0,28; 1,37]
Leukopenie	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2175	2,49 [0,56; 11,17]
Lymphopenie	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2175	3,43 [0,43; 27,41]
Neutropenie	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6355	1,45 [0,31; 6,84]
Thrombozytopenie	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0460**	6,14 [0,80; 47,04]
Herzerkrankungen	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6732	1,16 [0,58; 2,33]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0267**	4,50 [1,05; 19,26]
Endokrine Erkrankungen	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [20,24; n. e.]	0,0688	2,57 [0,90; 7,40]
Hypothyreose	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0083**	9,21 [1,24; 68,39]
Augenerkrankungen	214	40 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0636	2,04 [0,95; 4,40]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	203 (94,9)	0,3 [0,26; 0,36]	109	67 (61,5)	2,5 [1,02; 5,22]	**<0,0001**	2,99 [2,25; 3,97]
Abdominalschmerz	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0194**	2,40 [1,12; 5,13]
Schmerzen Oberbauch	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9209	0,96 [0,42; 2,20]
Aphthöses Ulkus	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Obstipation	214	60 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	5,28 [2,28; 12,25]
Diarrhö	214	148 (69,2)	2,8 [2,07; 3,55]	109	39 (35,8)	18,3 [6,54; n. e.]	**<0,0001**	2,24 [1,57; 3,19]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Mundtrockenheit	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4326	1,35 [0,63; 2,87]
Dyspepsie	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [20,96; n. e.]	**0,0051**	6,09 [1,44; 25,69]
Dysphagie	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1960	1,67 [0,76; 3,65]
Flatulenz	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3127	1,75 [0,58; 5,23]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1760	3,80 [0,48; 30,16]
Glossodynie	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Hämorrhoiden	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1967	2,01 [0,68; 5,93]
Übelkeit	214	100 (46,7)	19,3 [5,55; n. e.]	109	23 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0006**	2,18 [1,38; 3,44]
Mundschmerzen	214	30 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0005**	14,48 [1,97; 106,45]
Stomatitis	214	64 (29,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	11,95 [3,75; 38,07]
Erbrechen	214	56 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	13,72 [3,34; 56,33]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	178 (83,2)	0,5 [0,49; 0,92]	109	66 (60,6)	2,6 [1,87; 4,93]	**<0,0001**	1,78 [1,34; 2,37]
Asthenie	214	52 (24,3)	n. e. [42,81; n. e.]	109	16 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2916	1,36 [0,77; 2,41]
Brustkorbschmerz	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3526	0,60 [0,20; 1,78]
Ermüdung	214	91 (42,5)	n. e. [16,13; n. e.]	109	33 (30,3)	n. e. [7,39; n. e.]	0,0548	1,47 [0,99; 2,20]
Schleimhautentzündung	214	53 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	6,78 [2,45; 18,79]
Ödem peripher	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	14 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1850	0,64 [0,33; 1,24]
Schmerz	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1414	2,91 [0,66; 12,91]
Fieber	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4665	1,37 [0,58; 3,22]
Leber- und Gallenerkrankungen	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1816	1,92 [0,73; 5,08]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	134 (62,6)	7,2 [4,44; 9,82]	109	37 (33,9)	9,9 [5,49; n. e.]	**0,0057**	1,67 [1,16; 2,41]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Grippe	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4684	1,75 [0,38; 8,07]
Nasopharyngitis	214	18 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2854	0,62 [0,26; 1,49]
Pneumonie	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6457	0,76 [0,23; 2,49]
Sinusitis	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6620	1,41 [0,30; 6,64]
Infektion der oberen Atemwege	214	19 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5525	0,76 [0,31; 1,86]
Harnwegsinfektion	214	22 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2950	1,91 [0,56; 6,58]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9589	0,98 [0,50; 1,92]
Untersuchungen	214	175 (81,8)	1,4 [0,95; 1,87]	109	44 (40,4)	15,0 [5,59; n. e.]	**<0,0001**	2,51 [1,80; 3,50]
Alaninaminotransferase erhöht	214	52 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0004**	4,13 [1,77; 9,65]
Aspartataminotransferase erhöht	214	51 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0004**	4,11 [1,76; 9,61]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0655	2,98 [0,88; 10,11]
Amylase erhöht	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1697	0,58 [0,27; 1,27]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	7,47 [2,31; 24,12]
Thyreotropin im Blut erniedrigt	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5432	1,90 [0,23; 15,48]
Thyreotropin im Blut erhöht	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0059**	4,56 [1,39; 14,92]
Lipase erhöht	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6896	0,87 [0,45; 1,70]
Thrombozytenzahl vermindert	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2392	2,41 [0,53; 10,97]
Gewicht erniedrigt	214	124 (57,9)	6,5 [4,63; 7,46]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	5,49 [3,03; 9,95]
Leukozytenzahl erniedrigt	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5086	1,54 [0,42; 5,64]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	143 (66,8)	2,6 [1,64; 4,21]	109	34 (31,2)	16,0 [11,96; n. e.]	**<0,0001**	2,53 [1,74; 3,68]
Appetit vermindert	214	104 (48,6)	8,6 [4,63; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	3,38 [2,02; 5,65]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Dehydratation	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0720	3,54 [0,82; 15,36]
Hypokalzämie	214	51 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0004**	4,52 [1,80; 11,37]
Hypokaliämie	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0626	2,63 [0,91; 7,55]
Hypomagnesiämie	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	144 (67,3)	3,7 [2,17; 6,51]	109	53 (48,6)	7,0 [3,71; 14,16]	0,1965	1,23 [0,89; 1,70]
Arthralgie	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1825	1,70 [0,77; 3,72]
Rückenschmerzen	214	48 (22,4)	n. e. [41,46; n. e.]	109	16 (14,7)	26,7 [14,16; n. e.]	0,6511	0,87 [0,48; 1,58]
Knochenschmerzen	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6325	0,80 [0,32; 2,01]
Flankenschmerz	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9733	1,02 [0,27; 3,92]
Muskelspasmen	214	32 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1386	2,04 [0,78; 5,32]
Muskuläre Schwäche	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9922	0,99 [0,35; 2,86]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3832	1,55 [0,58; 4,15]
Muskuloskelettale Beschwerden	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [16,82; n. e.]	0,6087	0,79 [0,31; 1,98]
Myalgie	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8129	1,13 [0,40; 3,20]
Nackenschmerzen	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4823	1,43 [0,52; 3,90]
Schmerz in einer Extremität	214	45 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5074	1,24 [0,66; 2,32]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	214	7 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0005**	0,20 [0,07; 0,54]
Erkrankungen des Nervensystems	214	148 (69,2)	1,3 [0,92; 2,37]	109	35 (32,1)	12,5 [7,39; n. e.]	**<0,0001**	2,55 [1,76; 3,70]
Schwindelgefühl	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4548	1,33 [0,63; 2,84]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Dysgeusie	214	75 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	6,96 [3,03; 15,99]
Kopfschmerzen	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	25,3 [n. e.; n. e.]	0,0783	1,85 [0,92; 3,73]
Hyperästhesie	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2739	2,28 [0,50; 10,44]
Periphere Neuropathie	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Parästhesie	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1192	2,56 [0,75; 8,75]
Periphere sensorische Neuropathie	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Psychiatrische Erkrankungen	214	61 (28,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	15 (13,8)	n. e. [18,89; n. e.]	0,1180	1,57 [0,89; 2,80]
Angst	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0443**	4,02 [0,93; 17,37]
Depression	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3925	1,72 [0,49; 6,09]
Schlaflosigkeit	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [18,89; n. e.]	0,8064	0,91 [0,42; 1,97]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	44 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0084**	3,69 [1,30; 10,43]
Dysurie	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0497**	2,51 [0,97; 6,52]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	144 (67,3)	2,3 [1,18; 3,78]	109	48 (44,0)	7,4 [4,63; n. e.]	**0,0033**	1,63 [1,17; 2,26]
Husten	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1562	0,65 [0,35; 1,19]
Dysphonie	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0331**	2,02 [1,04; 3,93]
Dyspnoe	214	41 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	20 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1765	0,68 [0,39; 1,19]
Epistaxis	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6299	0,84 [0,42; 1,70]
Schmerzen im Oropharynx	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0081**	3,04 [1,28; 7,21]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	0,8 [0,62; 0,95]	109	46 (42,2)	7,4 [3,94; n. e.]	**<0,0001**	3,91 [2,81; 5,44]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Akne	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1515	4,05 [0,51; 31,95]
Alopezie	214	37 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0002**	9,13 [2,20; 37,94]
Blase	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Dermatitis akneiform	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0537	3,84 [0,88; 16,68]
Trockene Haut	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	7,37 [2,28; 23,80]
Erythem	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0129**	5,20 [1,22; 22,14]
Änderungen der Haarfarbe	214	73 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	42,10 [5,85; 302,97]
Hyperkeratose	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	214	113 (52,8)	4,9 [2,76; 25,99]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	35,84 [8,86; 145,00]
Pruritus	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4369	0,69 [0,27; 1,77]
Ausschlag	214	49 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0464**	1,94 [1,00; 3,75]
Gefäßerkrankungen	214	114 (53,3)	11,1 [5,19; 20,04]	109	16 (14,7)	n. e. [14,75; n. e.]	**<0,0001**	3,55 [2,09; 6,02]
Hitzewallungen	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6674	1,33 [0,36; 4,91]
Hypertonie	214	68 (31,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	6,95 [2,79; 17,29]
Hypotonie	214	18 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	18 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7221	1,10 [0,64; 1,92]
Anämie	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1722	0,57 [0,25; 1,29]
Leukopenie	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2857	2,24 [0,49; 10,22]
Thrombozytopenie	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0511	5,95 [0,77; 45,78]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Herzerkrankungen	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9291	1,03 [0,51; 2,11]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	19 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0354**	4,23 [0,98; 18,28]
Endokrine Erkrankungen	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0181**	4,86 [1,14; 20,71]
Hypothyreose	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0123**	8,51 [1,14; 63,62]
Augenerkrankungen	214	32 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [15,08; n. e.]	0,0559	2,18 [0,96; 4,96]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	200 (93,5)	0,3 [0,26; 0,36]	109	64 (58,7)	2,7 [1,15; 5,22]	**<0,0001**	3,16 [2,36; 4,23]
Abdominalschmerz	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0239**	2,47 [1,10; 5,57]
Schmerzen Oberbauch	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6443	1,25 [0,49; 3,20]
Aphthöses Ulkus	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Obstipation	214	57 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	5,21 [2,24; 12,09]
Diarrhö	214	135 (63,1)	2,8 [2,07; 3,71]	109	36 (33,0)	18,3 [6,54; 18,33]	**<0,0001**	2,35 [1,62; 3,41]
Mundtrockenheit	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5304	1,27 [0,60; 2,73]
Dyspepsie	214	24 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Dysphagie	214	27 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1527	1,82 [0,79; 4,19]
Flatulenz	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4121	1,58 [0,52; 4,80]
Glossodynie	214	22 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Hämorrhoiden	214	19 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1039	2,66 [0,78; 9,06]
Übelkeit	214	92 (43,0)	n. e. [5,52; n. e.]	109	23 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0008**	2,14 [1,36; 3,39]
Mundschmerzen	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0005**	14,48 [1,97; 106,47]
Stomatitis	214	62 (29,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	11,77 [3,69; 37,52]
Erbrechen	214	52 (24,3)	n. e. [22,93; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	13,40 [3,26; 55,09]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	167 (78,0)	0,5 [0,49; 0,92]	109	64 (58,7)	2,7 [1,87; 5,39]	**<0,0001**	1,84 [1,38; 2,46]
Asthenie	214	45 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	16 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3069	1,35 [0,76; 2,39]
Ermüdung	214	87 (40,7)	n. e. [15,41; n. e.]	109	31 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0274**	1,58 [1,04; 2,38]
Schleimhautentzündung	214	50 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	6,84 [2,47; 18,95]
Ödem peripher	214	21 (9,8)	n. e. [22,31; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1191	0,57 [0,28; 1,17]
Schmerz	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1612	2,79 [0,62; 12,55]
Fieber	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5862	1,27 [0,53; 3,04]
Leber- und Gallenerkrankungen	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2500	1,77 [0,66; 4,75]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	112 (52,3)	7,9 [5,19; 10,45]	109	34 (31,2)	n. e. [5,49; n. e.]	**0,0081**	1,67 [1,14; 2,46]
Nasopharyngitis	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0826	0,44 [0,17; 1,14]
Infektion der oberen Atemwege	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8970	1,07 [0,39; 2,96]
Harnwegsinfektion	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3769	1,75 [0,50; 6,10]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	214	31 (14,5)	n. e. [20,44; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [12,52; n. e.]	0,9854	0,99 [0,49; 2,00]
Untersuchungen	214	157 (73,4)	1,4 [0,99; 1,91]	109	41 (37,6)	15,0 [5,59; n. e.]	**<0,0001**	2,47 [1,75; 3,49]
Alaninaminotransferase erhöht	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0005**	4,01 [1,71; 9,41]
Aspartataminotransferase erhöht	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0005**	4,02 [1,72; 9,43]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0814	2,84 [0,83; 9,70]
Amylase erhöht	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1311	0,55 [0,24; 1,21]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	214	40 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	7,26 [2,25; 23,49]
Thyreotropin im Blut erhöht	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [14,98; n. e.]	**0,0112**	4,14 [1,25; 13,69]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Lipase erhöht	214	24 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4674	0,78 [0,39; 1,54]
Thrombozytenzahl vermindert	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2771	2,28 [0,50; 10,45]
Gewicht erniedrigt	214	103 (48,1)	7,4 [4,70; 12,91]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	5,08 [2,73; 9,47]
Leukozytenzahl erniedrigt	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2456	2,40 [0,52; 10,98]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	131 (61,2)	2,8 [1,74; 4,60]	109	32 (29,4)	16,0 [16,03; n. e.]	**<0,0001**	2,56 [1,74; 3,77]
Appetit vermindert	214	98 (45,8)	8,6 [4,63; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	3,30 [1,97; 5,52]
Dehydratation	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1176	3,09 [0,70; 13,63]
Hypokalzämie	214	46 (21,5)	n. e. [23,89; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0007**	4,36 [1,73; 10,99]
Hypokaliämie	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1393	2,20 [0,75; 6,43]
Hypomagnesiämie	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	126 (58,9)	3,7 [2,17; 6,60]	109	50 (45,9)	7,0 [3,71; n. e.]	0,1138	1,30 [0,94; 1,81]
Arthralgie	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [14,52; n. e.]	0,2275	1,62 [0,73; 3,57]
Rückenschmerzen	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	16,6 [14,16; n. e.]	0,8278	1,08 [0,55; 2,11]
Knochenschmerzen	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3282	0,64 [0,26; 1,58]
Muskelspasmen	214	26 (12,1)	n. e. [20,80; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1721	1,94 [0,74; 5,11]
Muskuläre Schwäche	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8573	0,91 [0,31; 2,67]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	214	18 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3007	1,77 [0,59; 5,30]
Muskuloskelettale Beschwerden	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [16,82; n. e.]	0,7369	0,84 [0,31; 2,27]
Myalgie	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5769	1,38 [0,44; 4,28]
Nackenschmerzen	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4819	1,43 [0,52; 3,94]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Schmerz in einer Extremität	214	34 (15,9)	n. e. [22,31; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5821	1,20 [0,62; 2,34]
Erkrankungen des Nervensystems	214	140 (65,4)	1,3 [0,92; 2,37]	109	33 (30,3)	12,5 [7,39; n. e.]	**<0,0001**	2,72 [1,86; 3,98]
Schwindelgefühl	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [12,98; n. e.]	0,4106	1,40 [0,63; 3,10]
Dysgeusie	214	73 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	6,88 [2,99; 15,83]
Kopfschmerzen	214	39 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0409**	2,10 [1,01; 4,35]
Hyperästhesie	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2858	2,25 [0,49; 10,32]
Periphere Neuropathie	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Parästhesie	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0624	3,70 [0,85; 16,14]
Periphere sensorische Neuropathie	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Psychiatrische Erkrankungen	214	53 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	14 (12,8)	n. e. [18,89; n. e.]	0,0856	1,67 [0,92; 3,03]
Angst	214	19 (8,9)	n. e. [21,19; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0427**	4,05 [0,94; 17,51]
Depression	214	13 (6,1)	n. e. [22,51; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4606	1,61 [0,45; 5,79]
Schlaflosigkeit	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [18,89; n. e.]	0,7076	1,18 [0,50; 2,79]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	32 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0041**	4,82 [1,47; 15,79]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0738	2,34 [0,90; 6,13]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	135 (63,1)	2,3 [1,18; 3,78]	109	44 (40,4)	7,4 [4,63; n. e.]	**0,0006**	1,79 [1,27; 2,52]
Husten	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	14 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3799	0,74 [0,38; 1,44]
Dysphonie	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0188**	2,23 [1,12; 4,45]
Dyspnoe	214	30 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	19 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1302	0,64 [0,36; 1,15]
Epistaxis	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5514	0,81 [0,39; 1,65]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Schmerzen im Oropharynx	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0034**	3,68 [1,44; 9,37]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	0,8 [0,62; 0,95]	109	42 (38,5)	9,3 [5,45; n. e.]	**<0,0001**	4,33 [3,08; 6,10]
Alopezie	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0002**	8,98 [2,16; 37,36]
Dermatitis akneiform	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0831	3,43 [0,78; 15,12]
Trockene Haut	214	41 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	7,34 [2,27; 23,71]
Erythem	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0130**	5,19 [1,22; 22,10]
Änderungen der Haarfarbe	214	72 (33,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	41,90 [5,82; 301,58]
Hyperkeratose	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	214	107 (50,0)	6,4 [2,76; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	34,73 [8,58; 140,60]
Pruritus	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4489	0,70 [0,27; 1,78]
Ausschlag	214	41 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0730	1,83 [0,94; 3,56]
Gefäßerkrankungen	214	95 (44,4)	14,8 [5,91; n. e.]	109	15 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	3,57 [2,07; 6,17]
Hypertonie	214	63 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	8,64 [3,14; 23,77]
Hypotonie	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der UE nach SOC/PT zeigt zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) der EXAM-Studie unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine signifikante Erhöhung des Risikos ($p < 0,05$) für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm für Thrombozytopenie, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,

Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Mundschmerzen, Stomatitis, Erbrechen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Schleimhautentzündung, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Thyreotropin im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Appetit vermindert, Hypokalzämie, Erkrankungen des Nervensystems, Dysgeusie, Angst, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Alopezie, Trockene Haut, Erythem, Änderungen der Haarfarbe, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Ausschlag, Gefäßerkrankungen, Hypertonie. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Cabozantinib Gruppe gegenüber der Placebo Gruppe. Die supportive Analyse zum Datenschnitt 15.06.2011 ergibt zusätzlich eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm für Endokrine Erkrankungen, Ermüdung und Kopfschmerzen, welche in der finalen Analyse nicht bestätigt wird. Die Ergebnisse für Thrombozytopenie, Dyspepsie, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse und Ausschlag waren zum Zeitpunkt der supportiven Analyse nicht signifikant (siehe Tabelle 4-45). Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) traten zum Zeitpunkt der supportiven Analyse bei weniger als 10 % in mindestens einem Studienarm auf.

Tabelle 4-46: Ereigniszeitanalysen für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib Kapseln**			**Placebo**			**Behandlungseffekt**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0161**	3,36 [1,18; 9,56]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5136	1,36 [0,54; 3,39]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2630	1,60 [0,70; 3,66]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Untersuchungen	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4661	1,77 [0,37; 8,35]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0301**	6,90 [0,91; 52,38]
Erkrankungen des Nervensystems	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [18,89; n. e.]	0,0758	5,25 [0,68; 40,67]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2134	1,69 [0,73; 3,92]
Dyspnoe	214	3 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0022**	0,11 [0,02; 0,58]
Gefäßerkrankungen	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0807	5,15 [0,66; 40,02]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	30 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0158**	3,37 [1,18; 9,61]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	22 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5101	1,36 [0,54; 3,41]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2675	1,65 [0,67; 4,04]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	16 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0245**	7,28 [0,96; 55,13]
Erkrankungen des Nervensystems	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	24 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2553	1,63 [0,70; 3,79]
Dyspnoe	214	2 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0031**	0,12 [0,02; 0,63]
Gefäßerkrankungen	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0794	5,18 [0,67; 40,23]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor								

Die Analyse der SUE nach SOC/PT zeigt zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) der EXAM-Studie unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56]; p = 0,0161) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 % KI]: 6,90 [0,91; 52,38]; p = 0,0301). Dyspnoe zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58]; p = 0,0022). Die supportive Analyse zum Datenschnitt 15.06.2011 ergibt vergleichbare Ergebnisse.

Tabelle 4-47: Ereigniszeitanalysen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5470	1,48 [0,41; 5,38]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	86 (40,2)	25,5 [15,54; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	6,28 [2,73; 14,42]
Diarrhö	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0008**	7,84 [1,89; 32,57]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	54 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0369**	1,99 [1,03; 3,85]
Asthenie	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1552	2,83 [0,63; 12,71]
Ermüdung	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0990	2,69 [0,79; 9,16]
Leber- und Gallenerkrankungen	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8203	0,86 [0,22; 3,29]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	41 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1465	1,82 [0,80; 4,14]
Untersuchungen	214	69 (32,2)	n. e. [19,35; n. e.]	109	18 (16,5)	n. e. [16,33; n. e.]	0,2889	1,33 [0,78; 2,27]
Alaninaminotransferase erhöht	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6055	1,50 [0,32; 7,04]
Amylase erhöht	214	9 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0806	0,42 [0,16; 1,14]
Lipase erhöht	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6694	0,84 [0,37; 1,88]
Gewicht erniedrigt	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	52 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0310**	2,16 [1,05; 4,43]
Appetit vermindert	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0929	4,88 [0,63; 37,71]
Hypokalzämie	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Hypokaliämie	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6369	1,36 [0,37; 4,99]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2254	1,81 [0,68; 4,82]
Erkrankungen des Nervensystems	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0047**	10,30 [1,39; 76,47]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6691	0,87 [0,44; 1,68]
Dyspnoe	214	7 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0001**	0,17 [0,06; 0,47]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	39 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Gefäßerkrankungen	214	27 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0050**	6,11 [1,44; 25,83]
Hypertonie	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4934	1,56 [0,43; 5,67]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	72 (33,6)	22,1 [12,81; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	5,86 [2,54; 13,50]
Diarrhö	214	34 (15,9)	n. e. [22,11; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0020**	6,97 [1,67; 29,15]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	48 (22,4)	n. e. [21,16; n. e.]	109	10 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0197**	2,21 [1,12; 4,40]
Asthenie	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1571	2,82 [0,63; 12,69]
Ermüdung	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0959	2,71 [0,80; 9,22]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3008	1,55 [0,67; 3,59]
Untersuchungen	214	51 (23,8)	22,1 [19,35; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4278	1,25 [0,72; 2,18]
Amylase erhöht	214	6 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0494**	0,36 [0,12; 1,04]
Lipase erhöht	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5297	0,77 [0,34; 1,75]
Gewicht erniedrigt	214	10 (4,7)	n. e. [22,11; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	43 (20,1)	n. e. [19,25; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0542	2,01 [0,97; 4,14]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Appetit vermindert	214	10 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1351	4,25 [0,54; 33,50]
Hypokalzämie	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3138	1,65 [0,62; 4,44]
Erkrankungen des Nervensystems	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0059**	9,88 [1,33; 73,60]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7530	0,89 [0,45; 1,79]
Dyspnoe	214	5 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	**<0,0001**	0,14 [0,05; 0,43]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Gefäßerkrankungen	214	24 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	**0,0057**	5,98 [1,41; 25,34]
Hypertonie	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC/PT zeigt zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) der EXAM-Studie unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42]; p< 0,0001), Diarrhö (HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57]; p = 0,0008), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85]; p = 0,0369), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43]; p = 0,0310), Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47]; p = 0,0047) und Gefäßerkrankungen (HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83]; p = 0,0050).

Bei Dyspnoe ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,17 [0,06; 0,47]; p = 0,0001). Die supportive Analyse zum Datenschnitt 15.06.2011 ergibt zusätzlich ein statistisch signifikantes Ergebnis für Amylase erhöht (HR [95 % KI]: 0,36 [0,12; 1,04]; p = 0,0494), welches in der finalen Analyse nicht bestätigt wird (HR [95 % KI]: 0,42 [0,16; 1,14]; p = 0,0806). Die Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen waren zum Zeitpunkt der supportiven Analyse nicht signifikant.

Die Kaplan-Meier Kurven zu den Analysen der Verträglichkeit nach SOC/PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-48: Ereignisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
EXAM				
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	17 (7,9)	109	2 (1,8)
Herzerkrankungen	214	11 (5,1)	109	2 (1,8)
Augenerkrankungen	214	11 (5,1)	109	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	47 (22,0)	109	7 (6,4)
Abdominalschmerz	214	15 (7,0)	109	0 (0,0)
Obstipation	214	11 (5,1)	109	1 (0,9)
Diarrhö	214	28 (13,1)	109	4 (3,7)
Übelkeit	214	23 (10,7)	109	1 (0,9)
Stomatitis	214	11 (5,1)	109	0 (0,0)
Erbrechen	214	12 (5,6)	109	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	38 (17,8)	109	7 (6,4)
Asthenie	214	11 (5,1)	109	3 (2,8)
Ermüdung	214	20 (9,3)	109	3 (2,8)
Schleimhautentzündung	214	11 (5,1)	109	1 (0,9)
Ödem peripher	214	6 (2,8)	109	4 (3,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	30 (14,0)	109	3 (2,8)
Untersuchungen	214	35 (16,4)	109	9 (8,3)
Alaninaminotransferase erhöht	214	13 (6,1)	109	1 (0,9)
Aspartataminotransferase erhöht	214	12 (5,6)	109	1 (0,9)
Lipase erhöht	214	7 (3,3)	109	6 (5,5)
Gewicht erniedrigt	214	20 (9,3)	109	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	36 (16,8)	109	5 (4,6)
Appetit vermindert	214	25 (11,7)	109	1 (0,9)
Hypokalzämie	214	16 (7,5)	109	2 (1,8)
Hypokaliämie	214	10 (4,7)	109	3 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	32 (15,0)	109	3 (2,8)
Arthralgie	214	10 (4,7)	109	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	214	30 (14,0)	109	4 (3,7)
Schwindelgefühl	214	9 (4,2)	109	1 (0,9)
Dysgeusie	214	15 (7,0)	109	1 (0,9)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Psychiatrische Erkrankungen	214	17 (7,9)	109	3 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	11 (5,1)	109	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	33 (15,4)	109	4 (3,7)
Dysphonie	214	11 (5,1)	109	2 (1,8)
Dyspnoe	214	9 (4,2)	109	2 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	38 (17,8)	109	3 (2,8)
Trockene Haut	214	10 (4,7)	109	0 (0,0)
Änderungen der Haarfarbe	214	11 (5,1)	109	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	214	25 (11,7)	109	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	214	25 (11,7)	109	0 (0,0)
Hypertonie	214	16 (7,5)	109	0 (0,0)
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	10 (4,7)	109	2 (1,8)
Herzerkrankungen	214	8 (3,7)	109	2 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	33 (15,4)	109	6 (5,5)
Obstipation	214	9 (4,2)	109	1 (0,9)
Diarrhö	214	17 (7,9)	109	4 (3,7)
Übelkeit	214	17 (7,9)	109	1 (0,9)
Erbrechen	214	10 (4,7)	109	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	26 (12,1)	109	7 (6,4)
Ermüdung	214	18 (8,4)	109	3 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	18 (8,4)	109	3 (2,8)
Untersuchungen	214	23 (10,7)	109	8 (7,3)
Gewicht erniedrigt	214	11 (5,1)	109	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	22 (10,3)	109	5 (4,6)
Appetit vermindert	214	15 (7,0)	109	1 (0,9)
Hypokalzämie	214	9 (4,2)	109	2 (1,8)
Hypokaliämie	214	7 (3,3)	109	3 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	21 (9,8)	109	3 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	214	22 (10,3)	109	4 (3,7)
Dysgeusie	214	11 (5,1)	109	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	214	12 (5,6)	109	3 (2,8)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	24 (11,2)	109	3 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	24 (11,2)	109	2 (1,8)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	214	16 (7,5)	109	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	214	18 (8,4)	109	0 (0,0)
Hypertonie	214	12 (5,6)	109	0 (0,0)
N: Anzahl; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T- oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden Analysen nach RET-M918T-Mutationsstatus für die unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT dargestellt, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Da dieses Kriterium nicht erfüllt ist, werden für die folgenden UE nach SOC und PT mit signifikanten Schätzern in der Hauptanalyse keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-49: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der EXAM-Studie

Systemorganklasse/ Preferred Term	**UE**	**SUE**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
EXAM			
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014			
PT Thrombozytopenie	✓	–	–
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	✓	–	–
PT Hypothyreose	✓	–	–
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	×	✓	✓
PT Abdominalschmerz	✓	–	–
PT Obstipation	✓	–	–
PT Diarrhö	×	–	✓
PT Dyspepsie	✓	–	–
PT Mundschmerzen	✓	–	–
PT Stomatitis	✓	–	–

Systemorganklasse/ Preferred Term	**UE**	**SUE**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
PT Erbrechen	✓	–	–
PT Schleimhautentzündung	✓	–	–
PT Alaninaminotransferase erhöht	✓	–	–
PT Aspartataminotransferase erhöht	✓	–	–
PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	✓	–	–
PT Thyreotropin im Blut erhöht	✓	–	–
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	×	✓	✓
PT Hypokalzämie	✓	–	–
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	✓	–	–
SOC Erkrankungen des Nervensystems	×	–	✓
PT Dysgeusie	✓	–	–
PT Angst	✓	–	–
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	✓	–	–
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	✓	–	–
PT Dyspnoe	–	✓	✓
PT Schmerzen im Oropharynx	✓	–	–
PT Alopezie	✓	–	–
PT Trockene Haut	✓	–	–
PT Erythem	✓	–	–
PT Änderungen der Haarfarbe	✓	–	–
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	✓	–	–
SOC Gefäßerkrankungen	×	–	✓
PT Hypertonie	✓	–	✓
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011			
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	✓	–	–
SOC Endokrine Erkrankungen	✓	–	–
PT Hypothyreose	✓	–	–
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	×	✓	✓
PT Abdominalschmerz	✓	–	–
PT Obstipation	✓	–	–
PT Diarrhö	×	–	✓
PT Mundschmerzen	✓	–	–
PT Stomatitis	✓	–	–
PT Erbrechen	✓	–	–
PT Schleimhautentzündung	✓	–	–

Systemorganklasse/ Preferred Term	**UE**	**SUE**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
PT Alaninaminotransferase erhöht	✓	–	–
PT Aspartataminotransferase erhöht	✓	–	–
PT Amylase erhöht	–	–	✓
PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	✓	–	–
PT Thyreotropin im Blut erhöht	✓	–	–
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	×	✓	–
PT Hypokalzämie	✓	–	–
SOC Erkrankungen des Nervensystems	×	✓	✓
PT Dysgeusie	✓	–	–
PT Kopfschmerzen	✓	–	–
PT Angst	✓	–	–
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	✓	–	–
PT Dyspnoe	–	✓	✓
PT Schmerzen im Oropharynx	✓	–	–
PT Alopezie	✓	–	–
PT Trockene Haut	✓	–	–
PT Erythem	✓	–	–
PT Änderungen der Haarfarbe	✓	–	–
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	✓	–	–
SOC Gefäßerkrankungen	–	–	✓
PT Hypertonie	✓	–	–

✓: Keine Darstellung der Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus trotz statistisch signifikanten Unterschieden für die Gesamtpopulation, da in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind

×: Darstellung der Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus für SOC/PT mit statistisch signifikanten Unterschieden für die Gesamtpopulation

–: SOC/PT in der Hauptanalyse nicht betrachtet oder keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAM-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
RET-M918T-Mutationsstatus - Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
UE								
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Positiv	80	74 (92,5)	0,3 [0,26; 0,46]	45	29 (64,4)	2,7 [1,28; 5,22]	<0,0001	3,05 [1,96; 4,74]
Negativ	75	73 (97,3)	0,2 [0,16; 0,30]	32	20 (62,5)	0,7 [0,23; n. e.]	<0,0001	2,59 [1,56; 4,30]
Unbekannt	59	56 (94,9)	0,4 [0,26; 0,53]	32	18 (56,3)	2,7 [0,95; 18,33]	<0,0001	3,10 [1,79; 5,36]
PT Diarrhö								
Positiv	80	57 (71,3)	2,8 [2,07; 3,71]	45	19 (42,2)	6,5 [5,13; n. e.]	0,0149	1,89 [1,12; 3,20]
Negativ	75	52 (69,3)	2,8 [1,28; 4,67]	32	8 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	3,54 [1,68; 7,47]
Unbekannt	59	39 (66,1)	2,5 [1,61; 7,79]	32	12 (37,5)	18,3 [9,23; 18,33]	0,0423	1,93 [1,01; 3,70]
PT Übelkeit								
Positiv	80	39 (48,8)	16,1 [2,76; n. e.]	45	8 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0057	2,81 [1,31; 6,05]
Negativ	75	33 (44,0)	21,3 [5,03; n. e.]	32	11 (34,4)	n. e. [0,95; n. e.]	0,6732	1,16 [0,58; 2,30]
Unbekannt	59	28 (47,5)	19,3 [3,09; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0061	3,91 [1,36; 11,20]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Positiv	80	63 (78,8)	0,5 [0,43; 1,45]	45	23 (51,1)	3,4 [1,87; n. e.]	0,0024	2,06 [1,27; 3,33]
Negativ	75	63 (84,0)	0,7 [0,49; 1,12]	32	20 (62,5)	2,4 [1,77; n. e.]	0,0210	1,79 [1,08; 2,97]
Unbekannt	59	52 (88,1)	0,5 [0,43; 0,66]	32	23 (71,9)	1,4 [0,49; 4,93]	0,1022	1,49 [0,91; 2,45]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Positiv	80	49 (61,3)	7,2 [3,52; 12,91]	45	18 (40,0)	5,6 [4,53; n. e.]	0,4239	1,25 [0,72; 2,19]
Negativ	75	46 (61,3)	8,3 [3,94; 11,37]	32	9 (28,1)	n. e. [5,49; n. e.]	0,0352	2,12 [1,04; 4,35]
Unbekannt	59	39 (66,1)	4,5 [2,56; 9,23]	32	10 (31,3)	n. e. [4,93; n. e.]	0,0481	2,00 [0,99; 4,02]
SOC Untersuchungen								
Positiv	80	62 (77,5)	1,4 [0,89; 2,83]	45	16 (35,6)	n. e. [5,55; n. e.]	0,0001	2,80 [1,61; 4,88]
Negativ	75	60 (80,0)	1,6 [0,95; 3,55]	32	16 (50,0)	15,0 [1,94; 16,33]	0,0232	1,86 [1,07; 3,25]
Unbekannt	59	53 (89,8)	1,4 [0,95; 2,76]	32	12 (37,5)	n. e. [2,73; n. e.]	0,0001	3,13 [1,66; 5,88]
PT Gewicht erniedrigt								
Positiv	80	45 (56,3)	7,4 [3,75; 15,61]	45	2 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	13,00 [3,14; 53,77]
Negativ	75	44 (58,7)	7,4 [3,68; 14,26]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0006	4,36 [1,73; 11,03]
Unbekannt	59	35 (59,3)	6,5 [3,71; 7,39]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0027	3,77 [1,47; 9,62]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Positiv	80	47 (58,8)	5,6 [2,76; 16,79]	45	15 (33,3)	n. e. [5,52; n. e.]	0,0579	1,76 [0,97; 3,17]
Negativ	75	55 (73,3)	1,7 [1,22; 3,29]	32	9 (28,1)	16,0 [11,96; n. e.]	0,0001	3,61 [1,78; 7,32]
Unbekannt	59	41 (69,5)	1,9 [0,99; 4,67]	32	10 (31,3)	n. e. [4,14; n. e.]	0,0037	2,67 [1,34; 5,35]
PT Appetit vermindert								
Positiv	80	33 (41,3)	n. e. [7,95; n. e.]	45	6 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0129	2,90 [1,20; 6,96]
Negativ	75	40 (53,3)	4,5 [1,87; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	5,12 [1,83; 14,32]
Unbekannt	59	31 (52,5)	6,5 [1,91; n. e.]	32	7 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0174	2,61 [1,15; 5,95]
SOC Erkrankungen des Nervensystems								
Positiv	80	56 (70,0)	1,3 [0,62; 3,58]	45	11 (24,4)	n. e. [8,38; n. e.]	<0,0001	3,64 [1,90; 6,97]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Negativ	75	52 (69,3)	1,8 [0,95; 2,79]	32	14 (43,8)	6,4 [5,55; 12,52]	0,0772	1,70 [0,93; 3,09]
Unbekannt	59	40 (67,8)	1,0 [0,56; 5,29]	32	10 (31,3)	n. e. [10,12; n. e.]	0,0064	2,54 [1,26; 5,11]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Positiv	80	55 (68,8)	2,9 [1,15; 11,07]	45	22 (48,9)	4,8 [2,79; n. e.]	0,3170	1,29 [0,78; 2,14]
Negativ	75	52 (69,3)	1,5 [0,95; 3,78]	32	14 (43,8)	7,4 [4,63; n. e.]	0,0225	1,96 [1,08; 3,55]
Unbekannt	59	37 (62,7)	2,8 [0,99; 18,17]	32	12 (37,5)	n. e. [2,99; n. e.]	0,1009	1,72 [0,89; 3,34]
PT Dysphonie								
Positiv	80	11 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	7 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6053	0,78 [0,29; 2,04]
Negativ	75	20 (26,7)	n. e. [22,31; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0706	2,91 [0,86; 9,80]
Unbekannt	59	15 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0155	8,12 [1,07; 61,85]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Positiv	80	70 (87,5)	1,0 [0,53; 1,22]	45	21 (46,7)	6,0 [1,87; n. e.]	<0,0001	3,51 [2,13; 5,78]
Negativ	75	68 (90,7)	0,6 [0,49; 0,92]	32	11 (34,4)	n. e. [3,94; n. e.]	<0,0001	5,68 [2,95; 10,93]
Unbekannt	59	48 (81,4)	0,9 [0,62; 1,18]	32	14 (43,8)	5,5 [2,76; 15,64]	0,0002	2,98 [1,63; 5,46]
PT Ausschlag								
Positiv	80	16 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	4 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2991	1,79 [0,59; 5,48]
Negativ	75	22 (29,3)	n. e. [18,43; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0691	2,91 [0,87; 9,77]
Unbekannt	59	11 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7412	1,22 [0,38; 3,92]
SOC Gefäßerkrankungen								
Positiv	80	47 (58,8)	5,2 [1,58; 24,25]	45	6 (13,3)	14,8 [10,61; n. e.]	<0,0001	4,68 [1,98; 11,04]
Negativ	75	33 (44,0)	20,0 [6,93; n. e.]	32	6 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0620	2,24 [0,93; 5,39]
Unbekannt	59	34 (57,6)	10,4 [2,79; 22,70]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0036	4,15 [1,46; 11,83]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)								
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Positiv	80	13 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	3 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6424	1,37 [0,36; 5,14]
Negativ	75	24 (32,0)	n. e. [21,16; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0934	2,42 [0,83; 7,01]
Unbekannt	59	17 (28,8)	n. e. [27,01; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2649	1,86 [0,61; 5,68]
RET-M918T-Mutationsstatus - Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011, Sicherheitspopulation								
UE								
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Positiv	80	74 (92,5)	0,3 [0,26; 0,46]	45	28 (62,2)	2,7 [1,45; 5,22]	<0,0001	3,16 [2,02; 4,95]
Negativ	75	71 (94,7)	0,2 [0,16; 0,30]	32	19 (59,4)	0,7 [0,23; n. e.]	0,0001	2,60 [1,55; 4,37]
Unbekannt	59	55 (93,2)	0,4 [0,26; 0,53]	32	17 (53,1)	2,7 [0,95; 18,33]	<0,0001	3,44 [1,94; 6,10]
PT Diarrhö								
Positiv	80	54 (67,5)	2,8 [2,07; 3,71]	45	18 (40,0)	6,5 [5,13; n. e.]	0,0068	2,06 [1,20; 3,51]
Negativ	75	48 (64,0)	2,8 [1,28; 6,60]	32	8 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0010	3,27 [1,54; 6,93]
Unbekannt	59	33 (55,9)	2,6 [1,61; 8,28]	32	10 (31,3)	18,3 [n. e.; n. e.]	0,0239	2,28 [1,09; 4,77]
PT Übelkeit								
Positiv	80	36 (45,0)	n. e. [2,76; n. e.]	45	8 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0060	2,79 [1,30; 6,02]
Negativ	75	30 (40,0)	n. e. [5,03; n. e.]	32	11 (34,4)	n. e. [0,95; n. e.]	0,7620	1,11 [0,56; 2,22]
Unbekannt	59	26 (44,1)	n. e. [3,09; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0068	3,85 [1,34; 11,06]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Positiv	80	61 (76,3)	0,5 [0,43; 1,45]	45	23 (51,1)	3,4 [1,87; n. e.]	0,0024	2,06 [1,27; 3,34]
Negativ	75	58 (77,3)	0,7 [0,49; 1,12]	32	19 (59,4)	2,6 [1,87; n. e.]	0,0128	1,90 [1,13; 3,20]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Unbekannt	59	48 (81,4)	0,5 [0,43; 0,66]	32	22 (68,8)	1,4 [0,49; 5,39]	0,0663	1,59 [0,95; 2,66]
PT Ermüdung								
Positiv	80	35 (43,8)	n. e. [3,58; n. e.]	45	10 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0272	2,16 [1,07; 4,38]
Negativ	75	33 (44,0)	n. e. [1,12; n. e.]	32	13 (40,6)	n. e. [2,86; n. e.]	0,4172	1,30 [0,68; 2,47]
Unbekannt	59	19 (32,2)	n. e. [15,41; n. e.]	32	8 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5751	1,26 [0,55; 2,90]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Positiv	80	44 (55,0)	7,9 [3,52; 15,84]	45	16 (35,6)	9,9 [4,53; n. e.]	0,2619	1,39 [0,78; 2,50]
Negativ	75	37 (49,3)	7,9 [3,94; 10,78]	32	8 (25,0)	n. e. [5,09; n. e.]	0,0477	2,13 [0,99; 4,58]
Unbekannt	59	31 (52,5)	5,6 [2,56; 11,37]	32	10 (31,3)	n. e. [4,60; n. e.]	0,1442	1,69 [0,83; 3,46]
SOC Untersuchungen								
Positiv	80	57 (71,3)	1,4 [0,92; 3,71]	45	15 (33,3)	n. e. [5,55; n. e.]	0,0002	2,81 [1,58; 4,98]
Negativ	75	52 (69,3)	1,6 [0,95; 3,68]	32	15 (46,9)	15,0 [1,94; 14,98]	0,0492	1,75 [0,98; 3,13]
Unbekannt	59	48 (81,4)	1,4 [0,95; 2,76]	32	11 (34,4)	n. e. [2,73; n. e.]	0,0004	3,02 [1,56; 5,83]
PT Gewicht erniedrigt								
Positiv	80	38 (47,5)	10,1 [4,63; n. e.]	45	2 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	11,26 [2,71; 46,78]
Negativ	75	35 (46,7)	11,0 [3,71; 20,27]	32	5 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0065	3,40 [1,33; 8,69]
Unbekannt	59	30 (50,8)	6,5 [3,71; 8,35]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0030	4,22 [1,49; 12,00]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Positiv	80	43 (53,8)	5,6 [2,76; 19,25]	45	14 (31,1)	n. e. [5,52; n. e.]	0,0315	1,92 [1,05; 3,53]
Negativ	75	50 (66,7)	1,9 [1,25; 3,88]	32	8 (25,0)	16,0 [n. e.; n. e.]	0,0005	3,47 [1,64; 7,34]
Unbekannt	59	38 (64,4)	1,9 [0,99; 4,67]	32	10 (31,3)	n. e. [4,14; n. e.]	0,0052	2,60 [1,29; 5,22]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
PT Appetit vermindert								
Positiv	80	31 (38,8)	19,3 [5,55; n. e.]	45	6 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0125	2,91 [1,21; 7,01]
Negativ	75	39 (52,0)	4,5 [1,87; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0007	4,92 [1,76; 13,80]
Unbekannt	59	28 (47,5)	8,6 [1,91; n. e.]	32	7 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0245	2,50 [1,09; 5,73]
SOC Erkrankungen des Nervensystems								
Positiv	80	55 (68,8)	1,3 [0,62; 3,58]	45	11 (24,4)	n. e. [8,38; n. e.]	<0,0001	3,63 [1,89; 6,96]
Negativ	75	48 (64,0)	1,8 [0,95; 2,79]	32	14 (43,8)	6,4 [5,55; 7,39]	0,0871	1,67 [0,92; 3,05]
Unbekannt	59	37 (62,7)	1,0 [0,56; 5,29]	32	8 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0015	3,20 [1,49; 6,87]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Positiv	80	51 (63,8)	2,9 [1,15; 7,39]	45	19 (42,2)	n. e. [2,86; n. e.]	0,0871	1,58 [0,93; 2,69]
Negativ	75	51 (68,0)	1,5 [0,95; 3,78]	32	14 (43,8)	5,5 [4,63; 10,18]	0,0233	1,96 [1,08; 3,55]
Unbekannt	59	33 (55,9)	2,8 [0,99; n. e.]	32	11 (34,4)	n. e. [2,99; n. e.]	0,0617	1,89 [0,95; 3,76]
PT Dysphonie								
Positiv	80	11 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	6 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9650	0,98 [0,36; 2,67]
Negativ	75	18 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	32	3 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0964	2,70 [0,79; 9,18]
Unbekannt	59	14 (23,7)	n. e. [11,37; n. e.]	32	1 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0151	8,16 [1,07; 62,18]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Positiv	80	70 (87,5)	1,0 [0,53; 1,22]	45	19 (42,2)	9,3 [2,79; n. e.]	<0,0001	3,98 [2,37; 6,70]
Negativ	75	68 (90,7)	0,6 [0,49; 0,95]	32	10 (31,3)	7,4 [3,94; n. e.]	<0,0001	6,41 [3,25; 12,66]
Unbekannt	59	48 (81,4)	0,9 [0,62; 1,18]	32	13 (40,6)	15,6 [2,76; 15,64]	0,0001	3,18 [1,71; 5,92]
SOC Gefäßerkrankungen								
Positiv	80	43 (53,8)	5,9 [2,00; n. e.]	45	5 (11,1)	n. e. [10,61; n. e.]	<0,0001	5,56 [2,19; 14,10]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Negativ	75	27 (36,0)	n. e. [7,20; n. e.]	32	6 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1067	2,04 [0,84; 4,94]
Unbekannt	59	25 (42,4)	n. e. [2,79; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0085	3,73 [1,30; 10,74]
Schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)								
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Positiv	80	9 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	45	2 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2964	2,23 [0,48; 10,46]
Negativ	75	24 (32,0)	18,2 [14,88; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [5,32; n. e.]	0,0976	2,39 [0,82; 6,94]
Unbekannt	59	15 (25,4)	n. e. [15,41; n. e.]	32	4 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2498	1,90 [0,62; 5,76]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Terms; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (28.08.2014) der EXAM-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutationstatus für Verträglichkeit nach SOC und PT wie auch die Analyse der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten unerwünschter Ereignisse im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm, die teilweise statistisch signifikant sind. Die Ergebnisse sind nur in wenigen Gruppen entgegengerichtet, jedoch nicht signifikant. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 ergab vergleichbare Ergebnisse. Da die Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationstatus die Analyse für die Gesamtpopulation bestätigen, werden diese als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier Kurven der Subgruppenanalysen zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAM-Studie für Verträglichkeit nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

In Tabelle 4-51, Tabelle 4-52, Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 werden für die EXAMINER-Studie (XL184-401) die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit nach Organsystemen und Einzelereignissen (SOC und PT) zum Datenschnitt vom 15.07.2020 dargestellt. Dabei werden für UE (unabhängig vom Schweregrad) alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt. Die Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, werden vollständig, jedoch deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-51: Ereigniszeitanalysen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	123	89 (72)	1,1 [0,9; 2,2]	124	98 (79)	1,0 [0,5; 1,2]	0,1717	0,82 [0,61; 1,09]
Asthenie	123	33 (27)	n. b. [33,6; n. b.]	124	36 (29)	n. b. [27,4; n. b.]	0,6460	0,90 [0,56; 1,44]
Brustkorbschmerz	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0154**	4,20 [1,19; 14,90]
Ermüdung	123	43 (35)	n. b. [22,1; n. b.]	124	48 (39)	n. b. [15,6; n. b.]	0,5356	0,88 [0,58; 1,32]
Fieber	123	4 (3)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0972	0,39 [0,12; 1,24]
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	123	3 (2)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0537	0,30 [0,08; 1,10]
Schleimhautentzündung	123	24 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	38 (31)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0424**	0,59 [0,35; 0,99]
Augenerkrankungen	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	18 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1436	0,57 [0,27; 1,22]
Endokrine Erkrankungen	123	22 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	20 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7724	1,09 [0,60; 2,00]
Hypothyreose	123	18 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6214	1,19 [0,60; 2,36]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	123	58 (47)	13,3 [8,3; 34,9]	124	51 (41)	n. b. [8,3; n. b.]	0,5384	1,13 [0,77; 1,64]
Dysphonie	123	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9491	1,02 [0,52; 2,00]
Dyspnoe	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	11 (9)	n. b. [36,4; n. b.]	0,6180	0,80 [0,33; 1,93]
Husten	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6479	1,22 [0,52; 2,82]
Schmerzen im Oropharynx	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	6 (5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1936	1,91 [0,71; 5,17]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	123	13 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	13 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9867	1,01 [0,47; 2,17]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	123	89 (72)	1,1 [1,0; 1,4]	124	89 (72)	1,1 [0,8; 1,5]	0,8450	0,97 [0,72; 1,31]
Alopezie	123	6 (5)	n. b. [43,5; n. b.]	124	23 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0005**	0,23 [0,09; 0,57]
Änderungen der Haarfarbe	123	22 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	24 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7124	0,90 [0,50; 1,60]
Ausschlag	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	22 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0391**	0,47 [0,23; 0,98]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	123	67 (54)	2,8 [1,4; n. b.]	124	66 (53)	4,0 [1,5; n. b.]	0,9767	1,00 [0,71; 1,41]
Trockene Haut	123	6 (5)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1902	0,52 [0,19; 1,41]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	123	28 (23)	n. b. [27,0; n. b.]	124	36 (29)	32,2 [23,0; n. b.]	0,2387	0,74 [0,45; 1,22]
Proteinurie	123	18 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	20 (16)	n. b. [32,2; n. b.]	0,8528	0,94 [0,50; 1,78]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123	37 (30)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	47 (38)	29,4 [14,3; n. b.]	0,0912	0,69 [0,45; 1,06]
Anämie	123	17 (14)	n. b. [38,7; n. b.]	124	24 (19)	n. b. [30,4; n. b.]	0,2110	0,67 [0,36; 1,26]
Leukopenie	123	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0759	0,45 [0,18; 1,11]
Lymphopenie	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6878	1,19 [0,51; 2,75]
Neutropenie	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	12 (10)	n. b. [31,70; n. b.]	0,4368	0,71 [0,30; 1,69]
Thrombozytopenie	123	13 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6846	0,86 [0,41; 1,80]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123	105 (85)	0,5 [0,5; 0,8]	124	114 (92)	0,5 [0,4; 0,5]	**0,0277**	0,74 [0,57; 0,97]
Abdominalschmerz	123	24 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	27 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6755	0,89 [0,51; 1,54]
Diarrhö	123	83 (67)	2,9 [1,9; 6,0]	124	90 (73)	2,1 [1,4; 3,3]	0,2014	0,82 [0,61; 1,11]
Dyspepsie	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,8679	1,07 [0,48; 2,39]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Erbrechen	123	16 (13)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	36 (29)	34,2 [21,5; n. b.]	**0,0024**	0,41 [0,23; 0,75]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	123	10 (8)	n. b. [38,5; n. b.]	124	8 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6626	1,23 [0,48; 3,13]
Mundtrockenheit	123	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1411	1,78 [0,82; 3,90]
Obstipation	123	20 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	24 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5064	0,82 [0,45; 1,48]
Schmerzen Oberbauch	123	19 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1613	1,67 [0,81; 3,44]
Stomatitis	123	21 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	31 (25)	n. b. [28,6; n. b.]	0,0981	0,63 [0,36; 1,10]
Übelkeit	123	24 (20)	n. b. [30,2; n. b.]	124	40 (32)	n. b. [20,7; n. b.]	**0,0276**	0,57 [0,34; 0,94]
Zahnschmerzen	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7144	0,85 [0,35; 2,05]
Erkrankungen des Nervensystems	123	67 (54)	4,7 1,4; 15,9]	124	64 (52)	9,3 [2,6; n. b.]	0,5308	1,12 [0,79; 1,57]
Dysgeusie	123	27 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	23 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5159	1,20 [0,69; 2,10]
Kopfschmerzen	123	23 (19)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	18 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4258	1,28 [0,69; 2,38]
Schwindelgefühl	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	14 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7498	0,88 [0,41; 1,91]
Gefäßerkrankungen	123	34 (28)	n. b. [32,9; n. b.]	124	53 (43)	23,30 [7,2; n. b.]	**0,0189**	0,60 [0,39; 0,92]
Hypertonie	123	25 (20)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	42 (34)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0216**	0,56 [0,34; 0,92]
Herzerkrankungen	123	20 (16)	n. b. [37,7; n. b.]	124	20 (16)	n. b. [26,5; n. b.]	0,9961	1,00 [0,54; 1,87]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123	63 (51)	12,5 [6,4; 20,3]	124	63 (51)	10,0 [6,1; 17,4]	0,8126	0,96 [0,67; 1,37]
Harnwegsinfektion	123	9 (7)	n. b. [40,8; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1482	0,55 [0,24; 1,25]
Infektion der oberen Atemwege	123	8 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4409	0,70 [0,28; 1,74]
Leber- und Gallenerkrankungen	123	10 (8)	n. b. [36,8; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9152	0,95 [0,40; 2,30]
Psychiatrische Erkrankungen	123	22 (18)	n. b. [32,2; n. b.]	124	21 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7921	1,08 [0,60; 1,97]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Schlaflosigkeit	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6671	1,20 [0,52; 2,79]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	123	58 (47)	18,0 [7,4; n. b.]	124	50 (40)	23,8 [11,0; n. b.]	0,3886	1,18 [0,81; 1,73]
Arthralgie	123	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2695	1,53 [0,72; 3,28]
Myalgie	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	4 (3)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0499**	2,98 [0,95; 9,36]
Rückenschmerzen	123	17 (14)	n. b. [34,0; n. b.]	124	14 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5095	1,27 [0,62; 2,58]
Schmerz in einer Extremität	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	13 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,6543	0,83 [0,37; 1,86]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	123	76 (62)	6,0 [2,2; 10,3]	124	88 (71)	1,7 [1,4; 3,6]	**0,0226**	0,70 [0,51; 0,95]
Appetit vermindert	123	44 (36)	n. b. [16,6; n. b.]	124	46 (37)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5436	0,88 [0,58; 1,33]
Hypokaliämie	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	21 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0159**	0,40 [0,18; 0,86]
Hypokalzämie	123	31 (25)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	37 (30)	30,3 [19,6; n. b.]	0,4084	0,82 [0,51; 1,32]
Hypomagnesiämie	123	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	30 (24)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0311**	0,52 [0,29; 0,95]
Untersuchungen	123	91 (74)	1,4 [1,0; 1,9]	124	93 (75)	1,1 [1,0; 1,4]	0,6622	0,94 [0,70; 1,26]
Alaninaminotransferase erhöht	123	36 (29)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	36 (29)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9922	0,99 [0,62; 1,57]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	123	13 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,8179	1,10 [0,50; 2,40]
Amylase erhöht	123	13 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	8 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2601	1,65 [0,68; 3,99]
Aspartataminotransferase erhöht	123	35 (28)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	38 (31)	n. b. [21,7; n. b.]	0,5891	0,88 [0,55; 1,39]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	123	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9980	1,00 [0,49; 2,05]
Gewicht erniedrigt	123	38 (31)	n. b. [19,4; n. b.]	124	65 (52)	7,4 [4,5; 13,9]	**0,0005**	0,50 [0,33; 0,75]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2031	0,61 [0,29; 1,31]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Lipase erhöht	123	13 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3196	1,54 [0,66; 3,60]
Thyreotropin im Blut erhöht	123	16 (13)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	21 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4130	0,76 [0,40; 1,46]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	123	11 (9)	n. b. [31,2; n. b.]	124	16 (13)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3370	0,69 [0,32; 1,48]

Ereignisse aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurde bei den Analysen nicht berücksichtigt.

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.

IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der UE nach SOC/PT zeigt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.07.2020 unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE für die niedriger dosierte Cabozantinib-Dosierung für Schleimhautentzündung (HR [95 % KI]: 0,59 [0,35; 0,99]; p = 0,0424), Alopezie (HR [95 % KI]: 0,23 [0,09; 0,57]; p = 0,0005), Ausschlag (HR [95 % KI]: 0,47 [0,23; 0,98]; p = 0,0391), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 0,74 [0,57; 0,97]; p = 0,0277), Erbrechen (HR [95 % KI]: 0,41 [0,23; 0,75]; p = 0,0024), Übelkeit (HR [95 % KI]: 0,57 [0,34; 0,94]; p = 0,0276), Gefäßerkrankungen (HR [95 % KI]: 0,60 [0,39; 0,92]; p =0,0189), Hypertonie (HR [95 % KI]: 0,56 [0,34; 0,92]; p = 0,0216), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 % KI]: 0,70 [0,51; 0,95]; p = 0,0226), Hypokaliämie (HR [95 % KI]: 0,40 [0,18; 0,86]; p = 0,0159), Hypomagnesiämie (HR [95 % KI]: 0,52 [0,29; 0,95]; p = 0,0311) und Gewicht erniedrigt (HR [95 % KI]: 0,50 [0,33; 0,75]; p = 0,0005). Für Brustkorbschmerz (HR [95 % KI]: 4,20 [1,19; 14,90]; p = 0,0154) und Myalgie (HR [95 % KI]: 2,98 [0,95; 9,36]; p = 0,0499) zeigt sich demgegenüber ein signifikant höheres Risiko für die niedriger dosierte Cabozantinib-Darreichungsform.

Tabelle 4-52: Ereigniszeitanalysen für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	6 (5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4426	1,50 [0,53; 4,20]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	123	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	3 (2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1988	2,36 [0,61; 9,14]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123	6 (5)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	13 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1028	0,46 [0,17; 1,20]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123	12 (10)	n. b. [40,7; n. b.]	124	16 (13)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4296	0,74 [0,35; 1,57]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	123	6 (5)	n. b. [35,4; n. b.]	124	8 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5224	0,71 [0,25; 2,05]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	123	12 (10)	n. b. [45,0; n. b.]	124	13 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,7369	0,87 [0,39; 1,95]

Ereignisse aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurde bei den Analysen nicht berücksichtigt.

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.

IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der SUE nach SOC/PT zeigt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.07.2020 unter Berücksichtigung des Zeitfaktors keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Cabozantinib Darreichungsformen.

Tabelle 4-53: Ereigniszeitanalysen für schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
EXAMINER								
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	123	27 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	21 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,4529	1,24 [0,70; 2,20]
Asthenie	123	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9797	0,99 [0,35; 2,81]
Ermüdung	123	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	8 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1492	1,86 [0,79; 4,39]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	123	11 (9)	n. b. [34,9; n. b.]	124	4 (3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0898	2,61 [0,83; 8,24]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	123	12 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3529	0,71 [0,34; 1,48]
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	15 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,2128	0,59 [0,26; 1,36]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	123	9 (7)	n. b. [46,0; n. b.]	124	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,9758	1,02 [0,36; 2,90]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123	14 (11)	n. b. [41,0; n. b.]	124	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1239	2,01 [0,81; 4,99]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123	29 (24)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	46 (37)	n. b. [12,9; n. b.]	**0,0177**	0,57 [0,36; 0,91]
Diarrhö	123	20 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	30 (24)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,1159	0,64 [0,36; 1,12]
Gefäßerkrankungen	123	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	14 (11)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3962	0,71 [0,31; 1,59]
Hypertonie	123	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	13 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,3726	0,68 [0,29; 1,59]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**N**	**Ereignisse (%)**	**Median [95 %-KI] in Monate**	**Logrank-p-Wert [1]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [1]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123	16 (13)	n. b. [40,7; n. b.]	124	17 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,8214	0,92 [0,47; 1,83]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	123	6 (5)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	14 (11)	n. b. [39,3; n. b.]	0,0795	0,43 [0,17; 1,13]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	123	28 (23)	45,0 [27,4; n. b.]	124	28 (23)	n. b. [29,2; n. b.]	0,7623	0,92 [0,54; 1,57]
Hypokalzämie	123	11 (9)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	10 (8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,8299	1,10 [0,47; 2,59]
Untersuchungen	123	27 (22)	n. b. [25,8; n. b.]	124	34 (27)	n. b. [18,4; n. b.]	0,2030	0,72 [0,43; 1,20]
Alaninaminotransferase erhöht	123	2 (2)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	9 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0301**	0,21 [0,05; 0,99]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	123	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	5 (4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,5802	1,38 [0,44; 4,36]
Gewicht erniedrigt	123	7 (6)	n. b. [n. b.; n. b.]	124	16 (13)	n. b. [n. b.; n. b.]	**0,0359**	0,40 [0,16; 0,97]

Ereignisse aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurde bei den Analysen nicht berücksichtigt.

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) gemäß IxRS.

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analyse der schweren UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT zeigt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.07.2020 unter Berücksichtigung des Zeitfaktors eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) für die niedriger dosierte Cabozantinib-Dosierung für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 0,57 [0,36; 0,91]; p = 0,0177), Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 % KI]: 0,21 [0,05; 0,99]; p = 0,0301) und Gewicht erniedrigt (HR [95 % KI]: 0,40 [0,16; 0,97]; p = 0,0359). Die Kaplan-Meier Kurven zu den Analysen der Verträglichkeit nach SOC/PT sind im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-54: Ereignisse für UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten		Cabozantinib 140 mg Kapseln	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
EXAMINER				
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	123	9 (7)	124	11 (9)
Asthenie	123	3 (2)	124	2 (2)
Ermüdung	123	3 (2)	124	6 (5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	123	0 (0)	124	1 (1)
Plötzlicher Tod	123	1 (1)	124	0 (0)
Tod	123	1 (1)	124	0 (0)
Unwohlsein	123	1 (1)	124	2 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	123	7 (6)	124	3 (2)
Akute respiratorische Insuffizienz	123	1 (1)	124	0 (0)
Aphonie	123	0 (0)	124	1 (1)
Bronchialfistel	123	0 (0)	124	1 (1)
Hämoptö	123	1 (1)	124	0 (0)
Lungenembolie	123	1 (1)	124	1 (1)
Lungenerkrankung	123	1 (1)	124	0 (0)
Pneumothorax spontan	123	1 (1)	124	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	123	1 (1)	124	0 (0)
Trachealfistel	123	1 (1)	124	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	123	1 (1)	124	4 (3)
Alopezie	123	0 (0)	124	1 (1)
Dekubitalgeschwür	123	1 (1)	124	0 (0)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	123	0 (0)	124	4 (3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	123	1 (1)	124	1 (1)
Proteinurie	123	1 (1)	124	1 (1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123	3 (2)	124	0 (0)
Leukopenie	123	1 (1)	124	0 (0)
Neutropenie	123	1 (1)	124	0 (0)
Thrombozytopenie	123	2 (2)	124	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123	6 (5)	124	12 (10)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten		Cabozantinib 140 mg Kapseln	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Abdominalschmerz	123	1 (1)	124	0 (0)
Diarrhö	123	4 (3)	124	5 (4)
Dickdarmperforation	123	0 (0)	124	2 (2)
Dyspepsie	123	1 (1)	124	0 (0)
Erbrechen	123	2 (2)	124	2 (2)
Obstipation	123	0 (0)	124	1 (1)
Pankreatitis	123	0 (0)	124	1 (1)
Proktitis	123	0 (0)	124	1 (1)
Stomatitis	123	0 (0)	124	1 (1)
Übelkeit	123	1 (1)	124	1 (1)
Zahnverlust	123	0 (0)	124	1 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	123	4 (3)	124	3 (2)
Einseitige Lähmung	123	0 (0)	124	1 (1)
Hepatische Enzephalopathie	123	1 (1)	124	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	123	1 (1)	124	0 (0)
Kopfschmerzen	123	1 (1)	124	1 (1)
Lethargie	123	1 (1)	124	0 (0)
Stimmbandlähmung	123	0 (0)	124	1 (1)
Transitorische ischämische Attacke	123	1 (1)	124	1 (1)
Gefäßerkrankungen	123	1 (1)	124	2 (2)
Hypertonie	123	0 (0)	124	1 (1)
Ruptur einer Aortendissektion	123	0 (0)	124	1 (1)
Tiefe Venenthrombose	123	1 (1)	124	0 (0)
Herzerkrankungen	123	1 (1)	124	2 (2)
Herzinsuffizienz	123	1 (1)	124	1 (1)
Myokardinfarkt	123	0 (0)	124	1 (1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123	4 (3)	124	4 (3)
Abdominalabszess	123	1 (1)	124	0 (0)
Clostridium difficile-Infektion	123	0 (0)	124	1 (1)
Divertikulitis	123	1 (1)	124	0 (0)
Hautinfektion	123	0 (0)	124	1 (1)
Peritonitis	123	1 (1)	124	0 (0)
Pneumonie	123	1 (1)	124	1 (1)
Sepsis	123	1 (1)	124	0 (0)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten		Cabozantinib 140 mg Kapseln	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Virale Pneumonie	123	0 (0)	124	1 (1)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	123	0 (0)	124	1 (1)
Ösophagotrachealfistel	123	0 (0)	124	1 (1)
Leber- und Gallenerkrankungen	123	1 (1)	124	2 (2)
Akute Cholezystitis	123	1 (1)	124	0 (0)
Gallengangobstruktion	123	0 (0)	124	1 (1)
Lebererkrankung	123	0 (0)	124	1 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	123	0 (0)	124	2 (2)
Depression	123	0 (0)	124	1 (1)
Verwirrtheitszustand	123	0 (0)	124	1 (1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	123	3 (2)	124	4 (3)
Knochenschmerzen	123	2 (2)	124	0 (0)
Muskelatrophie	123	1 (1)	124	0 (0)
Muskuläre Schwäche	123	0 (0)	124	1 (1)
Osteonekrose des Kiefers	123	0 (0)	124	2 (2)
Schmerz in einer Extremität	123	0 (0)	124	1 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	123	3 (2)	124	3 (2)
Appetit vermindert	123	2 (2)	124	2 (2)
Hypalbuminämie	123	0 (0)	124	1 (1)
Hypokalzämie	123	1 (1)	124	0 (0)
Untersuchungen	123	3 (2)	124	4 (3)
Amylase erhöht	123	1 (1)	124	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	123	0 (0)	124	1 (1)
Elektrokardiogramm QT verlängert	123	1 (1)	124	0 (0)
Gewicht erniedrigt	123	1 (1)	124	2 (2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	123	0 (0)	124	1 (1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	123	0 (0)	124	1 (1)
Acetabulumfraktur	123	0 (0)	124	1 (1)
N: Anzahl; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Supportive Analyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Im Zulassungsverfahren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer positiven RET-M918T-Mutation eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Cabozantinib

im Vergleich mit Placebo hatten, während dies bei Patienten mit negativem RET-M918T- oder unbekanntem Mutationsstatus nicht nachgewiesen werden konnte (Ipsen Pharma 2021).

Um den Befristungsauflagen des G-BA nachzukommen, werden Analysen nach RET-M918T-Mutationsstatus für die unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT dargestellt, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Da dieses Kriterium nicht erfüllt ist, werden für die folgenden UE nach SOC und PT mit signifikanten Schätzern in der Hauptanalyse keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-55: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der EXAMINER-Studie

Systemorganklasse/ Preferred Term	**UE**	**SUE**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
EXAMINER			
Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation			
PT Brustkorbschmerz	✓	–	–
PT Alopezie	✓	–	–
PT Myalgie	✓	–	–
PT Hypokaliämie	✓	–	–
PT Alaninaminotransferase erhöht	–	–	✓
PT Gewicht erniedrigt	×	–	✓

✓: Keine Darstellung der Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) trotz statistisch signifikanten Unterschieden für die Gesamtpopulation, da in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind

×: Darstellung der Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus für SOC/PT mit statistisch signifikanten Unterschieden für die Gesamtpopulation

–: SOC/PT in der Hauptanalyse nicht betrachtet oder keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu RET-M918T-Mutationsstatus für Verträglichkeit nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EXAMINER-Studie

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAMINER								
RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS) - Datenschnitt 15.07.2020, Sicherheitspopulation								
UE								
PT Schleimhautentzündung								
Positiv	66	10 (15)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	20 (31)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0299	0,44 [0,21; 0,94]
Negativ	50	13 (26)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	16 (31)	n. b. [6,37; n. b.]	0,5564	0,80 [0,38; 1,66]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [0,95; n. b.]	8	2 (25)	n. b. [0,49; n. b.]	0,5897	0,52 [0,05; 5,77]
PT Ausschlag								
Positiv	66	4 (6.1)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	12 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0273	0,30 [0,10; 0,93]
Negativ	50	5 (10)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	9 (18)	n. b. [19,42; n. b.]	0,2489	0,53 [0,18; 1,58]
Unbekannt	7	2 (29)	n. b. [0,49; n. b.]	8	1 (13)	n. b. [0,66; n. b.]	0,4553	2,42 [0,22; 26,77]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Positiv	66	55 (83)	0,61 [0,49; 0,95]	65	62 (95)	0,43 [0,36; 0,49]	0,0021	0,57 [0,39; 0,82]
Negativ	50	44 (88)	0,49 [0,39; 0,76]	51	45 (88)	0,49 [0,36; 0,69]	0,8935	0,98 [0,64; 1,48]
Unbekannt	7	6 (86)	0,49 [0,13; 0,99]	8	7 (88)	0,87 [0,20; 5,29]	0,6666	1,30 [0,43; 3,96]
PT Erbrechen								
Positiv	66	8 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	22 (34)	34,20 [13,70; n. b.]	0,0041	0,32 [0,14; 0,73]
Negativ	50	7 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	11 (22)	n. b. [21,49; n. b.]	0,3503	0,64 [0,25; 1,65]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [2,86; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,79; n. b.]	0,2741	0,30 [0,03; 2,93]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
PT Übelkeit								
Positiv	66	15 (23)	30,23 [29,50; n. b.]	65	20 (31)	n. b. [18,46; n. b.]	0,3582	0,73 [0,37; 1,43]
Negativ	50	8 (16)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	17 (33)	n. b. [9,00; n. b.]	0,0500	0,44 [0,19; 1,02]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [2,86; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,79; n. b.]	0,2292	0,27 [0,03; 2,64]
SOC Gefäßerkrankungen								
Positiv	66	16 (24)	n. b. [17,51; n. b.]	65	28 (43)	23,26 [1,87; n. b.]	0,0167	0,48 [0,26; 0,89]
Negativ	50	18 (36)	n. b. [9,20; n. b.]	51	21 (41)	n. b. [6,47; n. b.]	0,7766	0,91 [0,48; 1,71]
Unbekannt	7	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8	4 (50)	2,56 [0,49; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
PT Hypertonie								
Positiv	66	14 (21)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	24 (37)	n. b. [5,82; n. b.]	0,0418	0,51 [0,26; 0,99]
Negativ	50	11 (22)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	15 (29)	n. b. [13,50; n. b.]	0,5188	0,77 [0,36; 1,69]
Unbekannt	7	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8	3 (38)	n. b. [0,49; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Positiv	66	36 (55)	10,35 [4,73; 18,50]	65	46 (71)	1,87 [1,41; 4,73]	0,0125	0,57 [0,37; 0,89]
Negativ	50	35 (70)	2,66 [1,41; 9,23]	51	36 (71)	1,41 [0,76; 2,79]	0,4264	0,83 [0,52; 1,32]
Unbekannt	7	5 (71)	0,95 [0,13; n. b.]	8	6 (75)	3,12 [0,49; 12,09])	0,9841	1,02 [0,30; 3,39]
PT Hypomagnesiämie								
Positiv	66	8 (12)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	15 (23)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,0815	0,47 [0,20; 1,12]
Negativ	50	9 (18)	n. b. [n. b.; n. b.]	51	14 (27)	n. b. [10,12; n. b.]	0,2578	0,62 [0,27; 1,43]
Unbekannt	7	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8	1 (13)	n. b. [1,87; n. b.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
PT Gewicht erniedrigt								
Positiv	66	21 (32)	n. b. [17,51; n. b.]	65	36 (55)	6,51 [3,68; 13,86]	0,0062	0,48 [0,28; 0,82]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib 60 mg Tabletten			Cabozantinib 140 mg Kapseln			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Negativ	50	14 (28)	n. b. [19,35; n. b.]	51	25 (49)	10,87 [2,79; n. b.]	0,0344	0,50 [0,26; 0,96]
Unbekannt	7	3 (43)	15,64 [1,87; n. b.]	8	4 (50)	7,49 [0,03; n. b.]	0,6213	0,69 [0,15; 3,08]
Schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)								
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Positiv	66	11 (17)	n. b. [n. b.; n. b.]	65	26 (40)	n. b. [7,43; n. b.]	0,0025	0,35 [0,17; 0,71]
Negativ	50	17 (34)	n. b. [6,93; n. b.]	51	18 (35)	n. b. [6,93; n. b.]	0,8468	0,94 [0,48; 1,82]
Unbekannt	7	1 (14)	n. b. [4,44; n. b.]	8	2 (25)	n. b. [0,66; n. b.]	0,5534	0,49 [0,04; 5,43]

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell.
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Terms; RET: Rearranged during Transfection;
SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Datenschnitt vom 15.07.2020 der EXAMINER-Studie zeigt die Analyse der Subgruppe RET-M918T-Mutationstatus für Verträglichkeit nach SOC und PT wie auch die Analyse der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ein geringeres Risiko für die niedriger dosierte Darreichungsform von Cabozantinib, das teilweise statistisch signifikant ist. Für einzelne Merkmale und Endpunkte zeigen sich auch entgegengerichtete Effekte, welche jedoch nicht signifikant sind. Da die Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationstatus (IxRS) die Analyse für die Gesamtpopulation bestätigen, werden diese als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier Kurven der Subgruppenanalysen zum RET-M918T-Mutationsstatus der EXAMINER-Studie für Verträglichkeit nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom“ erfolgte anhand der Ergebnisse der beiden RCT EXAM (XL184-301) und EXAMINER (XL184-401). Da in diesen Studien unterschiedliche Vergleichsinterventionen verwendet wurden, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

In beide Studien waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien XL184-301 und XL184-401 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

[17] unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

- *Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

- *Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

- *Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmodifikator-a>**	**<Effektmodifikator-b>**	**<Effektmodifikator-c>**	**<Effektmodifikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

- *Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

- *Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

- *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.*

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet, da es sich bei Cabozantinib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom“ erfolgte anhand der Ergebnisse der beiden RCT EXAM (XL184-301) und EXAMINER (XL184-401). Da in diesen Studien unterschiedliche Vergleichsinterventionen verwendet wurden, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

In beide Studien waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien XL184-301 und XL184-401 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studien	Studientitel	Datenquellen
EXAM (XL184-301) (Phase 3)	An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	1. Studienpublikationen (Elisei et al. 2013; Schlumberger et al. 2017; Sherman et al. 2016) 2. Studienbericht (Exelixis Inc 2012a, 2012b, 2015b) 3. Studienregistereinträge (Clinicaltrials.gov 2020; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2020b, 2021a, 2021b, 2021c) 4. Sonstige Quellen (G-BA 2014a, 2014b, 2015)
EXAMINER (XL184-401) (Phase 3)	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	5. Studienbericht (Exelixis, Inc. 2021) 6. Studienregistereinträge (Clinicaltrials.gov 2021; EU-Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2020a)

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-59: 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 drei 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 4-60: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-61: 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 4-62: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-63: 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>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-64: 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Zulassungsstudie EXAM (XL184-301).

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Cabozantinib wurde für die Zielpopulation eine relevante Studie gegen eine vom G-BA festgelegte ZVT identifiziert (Ipsen Pharma 2021). Dabei handelt es sich um die Studie EXAM (XL184-301), eine zwei-armige, randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Cabozantinib und Placebo, in der erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom behandelt wurden. Nach Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich bei der EXAM Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib (G-BA 2020).

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der EXAM Studie sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da die Randomisierungssequenz adäquat generiert wurde, die Maßnahmen zur Verblindung geeignet sind, diese aufrecht zu erhalten und sämtliche Patienten in den Gruppen analysiert wurden, denen sie durch Randomisierung zugeteilt worden sind (ITT-Analyse) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt ein herausragendes Therapieziel dar und wird frei von subjektiven Einflüssen erhoben. Als Morbiditätsendpunkt wurde zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens u. a. der Endpunkt PFS herangezogen. In die EXAM-Studie wurden ausschließlich Patienten mit progredienter Erkrankung in den Stadien III und IV eingeschlossen. Für diese Population im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist das verlängerte PFS ein bedeutender patientenrelevanter Endpunkt, so dass dieser in der Studienplanung als primärer Endpunkt in Absprache mit den Zulassungsbehörden definiert wurde. Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden der Morbiditätsendpunkt MDASI-THY-Symptomskalen und der Lebensqualitätsendpunkt MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen betrachtet. Für beide Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als gering einzustufen, da das Verzerrungspotential aufgrund der geringen Rücklaufquote als hoch eingeschätzt werden muss. Diese Endpunkte werden deshalb deskriptiv dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Verträglichkeit der Therapie wurde über eine Reihe von Endpunkten untersucht, die als Zeit bis zum ersten Ereignis dargestellt sind (Zeit bis zu UE, Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse). Das Verzerrungspotenzial aller Verträglichkeitsendpunkte wird als hoch eingestuft. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für Gesamtüberleben und Verträglichkeit werden die finale Analyse (28.08.2014) herangezogen, für progressionsfreies Überleben die primäre Analyse (06.04.2011) und die supportive Analyse (15.06.2011). Generell zeigen die Auswertungen der finalen Analysen nach Einschluss aller Patienten ähnliche Ergebnisse wie die supportiven Analysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Sämtliche Zeitanalysen wurden mit passenden statistischen Methoden und den dazugehörigen Effektschätzern HR bzw. Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt. Für alle Endpunkte (signifikante und nicht signifikante Ergebnisse) wurden die geforderten Punktschätzer, inklusive der zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, somit findet sich kein Hinweis auf selektives Berichten.

Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe der EXAM Studie können die Ergebnisse der Studie als Hinweis für die Ableitung des Zusatznutzens von Cabozantinib im direkten Vergleich gegenüber Best Supportive Care bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom herangezogen werden.

Die EXAMINER-Studie (XL184-401) wird zur Erfüllung der Befristungsauflagen (G-BA 2015) in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom. Dies begründet sich darin, dass in dieser Studie eine nicht in der vorliegenden Indikation zugelassene Wirkstärke und Darreichungsform von Cabozantinib mit der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform verglichen wird. Die EXAMINER-Studie wurde von der EMA beauflagt zur Prüfung, ob eine geringere Cabozantinib Startdosis in der Wirksamkeit eine Nicht-Unterlegenheit zeigt bei verbesserter Verträglichkeit. In der Studie zeigte sich allerdings, dass die höhere Dosis eine höhere Wirksamkeit hat.

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 Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI) und ist zugelassen für die für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Ipsen Pharma 2021).

Cabozantinib ist seit dem 21. März 2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Europäische Kommission 2021; The European Parliament and the Council of the European Union 2000). Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer vom G-BA zu definierenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind nicht erforderlich.

Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib in der Zielpopulation gegenüber der ZVT Best Supportive Care auf Basis der direktvergleichenden EXAM Studie (XL184-301) ab.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EXAM Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care für erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom dargestellt. Auf Grundlage der EXAM Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Basis folgender Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätsendpunkt (Finale Analyse 28.08.2014):**
    - Gesamtüberleben (overall survival, OS)

- **Morbiditätsendpunkte (Primäre Analyse 06.04.2011; supportive Analyse 15.06.2011):**
  - Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)
- **Verträglichkeit (Finale Analyse 28.08.2014):**
  - Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE):
    - Zeit bis zum ersten UE
    - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)
    - Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3)
    - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten
    - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte
    - Zeit bis zu UE nach SOC und PT

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie mit dem MDASI-THY, der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt und Lebensqualitätsendpunkt (MDASI-THY-Symptomskalen und MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen) eingestuft wird. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden nicht herangezogen, da sich dort keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zeigten. Auswertungen nach SOC und PT werden für SUE und schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt, für die sich basierend auf dem Konfidenzintervall der Hazard Ratio Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. Diese werden nur supportiv zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 und Tabelle 4-70.

Tabelle 4-70: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)		
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12][a] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,6 vs. 21,1 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv:	**Gesamtpopulation**: Kein Zusatznutzen belegt **Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus**: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 44,3 vs. 18,9 Negativ: HR [95 % KI]: 1,12 [0,70; 1,82] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 20,2 vs. 21,5 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,92 [0,54; 1,56] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,2 vs. 31,4	**Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus**: Kein Zusatznutzen belegt **Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus**: Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch IRC (ITT-Population)		
Primäre Analyse: Datenschnitt 06.04.2011	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,28 [0,19; 0,40][a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,6 vs. 17,4 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 0,15 [0,08; 0,28] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 60,6 vs. 17,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,66 [0,36; 1,22] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 24,7 vs. 23,6 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,26 [0,13; 0,55] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,7 vs. 12,4	Gesamtpopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39][a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 54,0 vs. 17,4 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 0,15 [0,09; 0,27] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 60,6 vs. 17,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,60 [0,34; 1,07] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 36,0 vs. 23,6 Unbekannt:	

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	HR [95 % KI]: 0,25 [0,13; 0,49] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,7 vs. 15,0	
Verträglichkeit		
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014		
Zeit bis zum ersten UE[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,3 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 2,56 [1,66; 3,93] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,4 Negativ: HR [95 % KI]: 2,05 [1,30; 3,26] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,2 Unbekannt: HR [95 % KI]: 1,86 [1,16; 3,00] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,3	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten SUE[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,4 vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 1,48 [0,78; 2,80] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,6 vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 2,01 [0,83; 4,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,2 vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 2,64 [1,01; 6,89] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,9 vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 16,0 **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv:	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	HR [95 % KI]: 2,26 [1,39; 3,67] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 5,6 Negativ: HR [95 % KI]: 3,09 [1,66; 5,75] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 16,0 Unbekannt: HR [95 % KI]: 3,06 [1,59; 5,91] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. n. e.	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten[b]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 2,11 [0,85; 5,22] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 7,28 [0,97; 54,94] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 2,50 [0,71; 8,77] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte[c]	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 4,89 [2,77; 8,62] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,9 vs. 8,5 Negativ: HR [95 % KI]: 9,05 [3,89; 21,06] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 24,95 [7,63; 81,54] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**<u>Endpunktkategorie</u>** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Zeit bis zum ersten SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten SUE Dyspnoe	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 25,5 vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhö	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** Positiv: HR [95 % KI]: 1,37 [0,36; 5,14] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 2,42 [0,83; 7,01] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 1,86 [0,61; 5,68] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]** **Cabozantinib vs. Placebo**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen des Nervensystems	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Dyspnoe	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 0,17 [0,06; 0,47][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Gefäßerkrankungen	**Gesamtpopulation:** HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83][a] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **RET-M918T-Mutationsstatus:** nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

a: gemäß Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

b: Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

c: Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; IRC Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RET: Rearranged during Transfection; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Gesamtüberleben

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

wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse (28.08.2014) herangezogen. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse vom 28.08.2014 gibt es einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 26,6 Monaten im Vergleich zu 21,1 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12]). In der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 44,3 Monaten im Vergleich zu 18,9 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]), während sich für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen (negativ: HR [95 % KI]: 1,12 [0,70; 1,82]; unbekannt: HR [95 % KI]: 0,92 [0,54; 1,56]).

In der Gesamtschau ist für den Endpunkt Gesamtüberleben gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in der Gesamtpopulation nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

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 2013, 2020).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt progressionsfreies Überleben die Ergebnisse der primären Analyse (06.04.2011) und der supportiven Analyse (15.06.2011) herangezogen. Zum Zeitpunkt der primären Analyse erlitt ein Anteil von 36,1 % (n = 79) in der Cabozantinib-Gruppe ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod). In der Placebo-Gruppe waren es 54,1 % (n = 60). Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der Cabozantinib-Gruppe 48,6 Wochen (11,2 Monate) und in der Placebo-Gruppe 17,4 Wochen (4,0 Monate). Zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 31,2 Wochen (7,2 Monate). Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Vorteil mit einer HR von 0,28 (95 % KI: 0,19; 0,40; p< 0,0001) und damit eine Risiko Reduktion von 72 % für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 bestätigt den signifikanten Vorteil in der Cabozantinib-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39]; p< 0,0001).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem RET-M918T-Mutationsstatus werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da bei allen Ausprägungen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Cabozantinib beobachtet wurde.

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 2019) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation der finalen Analyse (28.08.2014). Generell zeigen die Auswertungen der beiden Auswertungszeitpunkte ähnliche Ergebnisse, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Die Analysen der UE (HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98]; p< 0,0001), schwerwiegenden UE (HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95]; p = 0,0062), schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83]; p< 0,0001), UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35]; p = 0,0022), und UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74]; p< 0,0001), zeigen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors erwartungsgemäß eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem RET-M918T-Mutationsstatus werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da bei allen Ausprägungen ein gleichgerichteter Effekt zuungunsten von Cabozantinib beobachtet wurde.

Für schwerwiegende oder schwere UE nach SOC und PT zeigten sich nur für wenige Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die folgenden Endpunkte werden Analysen nach dem RET-M918T-Mutationsstatus nur betrachtet, wenn in beiden Armen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind. Für SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Diarrhö (HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85], Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus gleichgerichtet), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Gefäßerkrankungen (HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83]) zeigte sich jeweils eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines Ereignisses im Cabozantinib-Am gegenüber dem Placebo-Arm, während für SUE Dyspnoe (HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58]) und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Dyspnoe (HR [95 %

KI]: 0,17 [0,06; 0,47]) im Cabozantinib-Arm das Risiko für ein Ereignis signifikant reduziert war.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Verträglichkeit gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Gesamtfazit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Damit ergibt sich für Mortalität bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellt der Endpunkte Progressionsfreies Überleben insbesondere im palliativen Setting eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2). In der Gesamtschau der Morbidität wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in dieser Kategorie abgeleitet.

Bezüglich Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der Zeit bis zum ersten UE, der Zeit bis zum ersten SUE, der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), der Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten, und der Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte, ein erwartungsgemäß höheres Risiko einer aktiven Substanz gegenüber Best Supportive Care. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen **ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care**. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und – für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus – im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.

Cabozantinib ist eine seit 2014 bewährte Therapieoption in der Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen, die eine nachhaltige und gegenüber der ZVT Best Suppor-

tive Care bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil die Progression der Erkrankung wirksam und sehr deutlich verzögert und bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus das Leben um 25,4 Monate verlängert (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]).

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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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.

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen einbezogen.

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[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) 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[21]) soll ausreichend begründet

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

Im Dossier wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dargestellt.

4.6 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. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M., Leary R., Bettegowda C., Roberts N. J., Bhan S., Ho A. S., Khan Z., Bishop J., Westra W. H., Wood L. D., Hruban R. H., Tufano R. P., Robinson B., Dralle H., Toledo S. P. A., Toledo R. A., Morris L. G. T., Ghossein R. A., Fagin J. A., Chan T. A., Velculescu V. E., Vogelstein B., Kinzler K. W., Papadopoulos N., Nelkin B. D. und Ball, Douglas W. 2013. *Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 98 (2), S. E364-9.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*: *vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf, abgerufen am: 15.05.2021.

3. Clinicaltrials.gov 2020. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer*: *NCT00704730 / XL184-301*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704730, abgerufen am: 06.04.2021.
4. Clinicaltrials.gov 2021. *A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer*: *NCT01896479 / XL184-401*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896479, abgerufen am: 06.04.2021.
5. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S. und Mooney, M. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European journal of cancer 45 (2), S. 228–247.
6. Elisei R., Schlumberger M. J., Muller S. P., Schoffski P., Brose M. S., Shah M. H., Licitra L., Jarzab B., Medvedev V., Kreissl M. C., Niederle B., Cohen E. E., Wirth L. J., Ali H., Hessel C., Yaron Y., Ball D., Nelkin B. und Sherman, S. I. 2013. *Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer.* J Clin Oncol 31 (29), S. 3639–3646.
7. EU-Clinical Trials Register 0000a. *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 / XL184-401*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40, abgerufen am: 06.04.2021.
8. EU-Clinical Trials Register 0000b. *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 / XL184-301*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29, abgerufen am: 06.04.2021.
9. Europäische Kommission 2021. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.2.2021 über die jährlich fällige Verlängerung der mit dem Beschluss C(2014)2043(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Cometriq - Cabozantinib" und zur Änderung jenes Beschlusses*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150428/dec_150428_de.pdf, abgerufen am: 29.04.2021.
10. European Medicines Agency (EMA) 1998. *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
11. European Medicines Agency (EMA) 2013. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
12. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *Draft Version Revision 6*. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
13. Exelixis Inc 2012a. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Report,*
14. Exelixis Inc 2012b. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Safety Addendum,*
15. Exelixis Inc 2015a. *An International, An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Report Addendum 2* Studienprotokoll.
16. Exelixis Inc 2015b. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Report Addendum 2* Studienbericht.
17. Exelixis, Inc. 2021. *CLINICAL STUDY REPORT XL184-401 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. Data on File*.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-085. Data on file*.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cabozantinib (Cometriq) Swedish Orphan Biovitrum GmbH Modul 4 A*: *„Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms“*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-579/2014-07-21_Modul4A_Cabozantinib.pdf, abgerufen am: 07.04.2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cabozantinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-572/Nutzenbewertung_G-BA.pdf, abgerufen am: 07.04.2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf, abgerufen am: 07.04.2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *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 15. Oktober 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.04.2021 B2 in Kraft getreten am 20. April 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
23. Gning I., Trask P. C., Mendoza T. R., Harle M. T., Gutierrez K. A., Kitaka S. A., Sherman S. I. und Cleeland, C. S. 2009. *Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory.* Oncology 76 (k. A.), S. 59–68.
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, abgerufen am: 18.05.2021.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden*: *Version 6.0 vom 05.11.2020.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030, abgerufen am: 18.05.2021.
26. Ipsen Pharma 2021. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021)*: *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217, abgerufen am: 15.04.2021.
27. MD Anderson Cancer Center 2014. *The MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Cancer Module (MDASI-Thy),*
28. Pazdur R. 2008. *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials.* The oncologist 13 (2), S. 19–21.
29. 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.
30. Schlumberger M., Elisei R., Muller S., Schoffski P., Brose M., Shah M., Licitra L., Krajewska J., Kreissl M. C., Niederle B., Cohen E. E. W., Wirth L., Ali H., Clary D. O., Yaron Y., Mangeshkar M., Ball D., Nelkin B. und Sherman, S. 2017. *Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (11), S. 2813–2819.
31. Sherman S. I., Clary D. O., Elisei R., Schlumberger M. J., Cohen E. E. W., Schoffski P., Wirth L. J., Mangeshkar M., Aftab D. T. und Brose, Marcia S. 2016. *Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer*. Cancer 122 (24), S. 3856–3864.
32. The European Parliament and the Council of the European Union 2000. *Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products,*
33. WHO ICTRP 2020a. *A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer*: *NCT01896479 / XL184-401*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896479, abgerufen am: 06.04.2021.
34. WHO ICTRP 2020b. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer*: *NCT00704730 / XL184-301*. Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730, abgerufen am: 06.04.2021.

35. WHO ICTRP 2021a. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer*: *DRKS00005513 / NCT00704730 / XL184-301*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005513, abgerufen am: 06.04.2021.
36. WHO ICTRP 2021b. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM*: *NCT00704730 / PER-113-09 / XL184-301*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-09, abgerufen am: 06.04.2021.
37. WHO ICTRP 2021c. *Efficacy Study of XL184 in Adults With Medullary Thyroid Cancer*: *CTRI/2009/091/000790 / 2008-002320-29 / NCT00704730 / XL184-301*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000790, abgerufen am: 06.04.2021.
38. Wong S. S., Wilczynski N. L. und Haynes, R. B. 2006. *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE.* J Med Libr Assoc 94 (1), S. 41–47.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle [22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] 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 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.04.2021	
Zeitsegment	1974 bis 5. April 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp thyroid medullary carcinoma/	8229
2	(medullary adj5 thyroid adj5 (carcinom$ or cancer$ or neoplasm$ or malign$ or tumo$)).af.	11791
3	3 MTC.af. (9409)	9409
4	1 or 2 or 3	17349
5	exp cabozantinib/	4192
6	(cabozan* or Cometr* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26).af.	4618
7	849217-68-1.rn.	3837
8	5 or 6 or 7	4618
9	(random$ or double-blind$).tw.	1710238
10	placebo$.mp.	474822
11	9 or 10	1922473
12	4 and 8 and 11	194
13	remove duplicates from 12	190

Tabelle 4-73: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.04.2021	
Zeitsegment	1946 bis 5. April 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)[23]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a/ or exp Thyroid Neoplasms/ or exp Carcinoma, Medullary/	55428
2	(medullary adj5 thyroid adj5 (carcinom$ or cancer$ or neoplasm$ or malign$ or tumo$)).af.	7223
3	MTC.af.	5754
4	1 or 2 or 3	60152
5	(cabozan* or Cometr* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26).af.	1070
6	849217-68-1.rn.	0
7	5 or 6	1070
8	randomi#ed controlled trial.pt.[23]	526302
9	randomi#ed.mp.[23]	930290
10	placebo.mp.	223887
11	8 or 9 or 10	990952
12	4 and 7 and 11	40
13	remove duplicates from 12	40

[23] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 8 und 9 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren

Tabelle 4-74: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.04.2020	
Zeitsegment	1991 – Februar 2021	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a/ or exp Thyroid Neoplasms/ or exp Carcinoma, Medullary/	651
2	(medullary adj5 thyroid adj5 (carcinom$ or cancer$ or neoplasm$ or malign$ or tumo$)).af.	196
3	MTC.af.	411
4	1 or 2 or 3	1101
5	(cabozan* or Cometr* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26).af.	378
6	4 and 5	50
7	remove duplicates from 6	48

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-75: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.04.2021
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Medullary+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+MTC&intr=cabozantinib+OR+XL184
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; Medullary Thyroid Cancer OR Thyroid Neoplasm OR MTC [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
Anzahl der Treffer	22

Tabelle 4-76: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	06.04.2021
Suchstrategie	medullary thyroid cancer AND cabozantinib OR medullary thyroid cancer AND XL184
Anzahl der Treffer	43 Einträge zu 14 Studien

Tabelle 4-77: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	06.04.2021
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184+OR+BMS907351
Suchstrategie	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184 OR BMS907351
Anzahl der Treffer	48

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine der im Volltext gesichteten Publikation ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

1. ClinicalTrialsGOV 2012. *Impact of BRAFV600E Intratumor Heterogeneity in Thyroid Cancer Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors*: *NCT01700699*. Studiennummer des Sponsors: *BRAF-TKI-DTC1*. University of Salerno (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700699, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E2.
2. ClinicalTrialsGOV 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: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
3. ClinicalTrialsGOV 2013. *Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer*: *NCT01683110*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-209*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683110, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E5.
4. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies*: *NCT00215605*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-001*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215605, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E5.
5. ClinicalTrialsGOV 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer*: *NCT01811212*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2013-00554 2012C0101 RU241210I OSU 12154 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 P30CA016058 UM1CA186705*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811212, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E5.
6. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting*: *NCT02041260*. Studiennummer des Sponsors: *UPCC 28313*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041260, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.

7. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior VEGFR-targeted Therapy*: *NCT03690388*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-311*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors*: *NCT01709435*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-01890 P121149 COG-ADVL1211 NCI-2013-01571 CDR0000741914 ADVL1211 UM1CA097452*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709435, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *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: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study*: *NCT04400474 / 2019-002279-32*. Studiennummer des Sponsors: *GETNE-T1914*. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400474, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC)*: *NCT04760288 / 2020-005269-15*. Studiennummer des Sponsors: *CO42865*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E2.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *NCT04211337 / 2019-001978-28*. Studiennummer des Sponsors: *17478 J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E2.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer*: *NCT03630120*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-19442*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E3.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208, abgerufen am: 06.04.2021.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *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 (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

16. ClinicalTrialsGOV 2021. *Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer*: *NCT02592356*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0864 NCI-2015-02058 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
17. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071223, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
18. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05956 10387 P30CA013330*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer*: *NCT03914300*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-02220 10240 UM1CA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914300, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
21. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant*: *2019-001978-28*. Studiennummer des Sponsors: *J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E2.
22. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 1 STUDY OF XL184 (CABOZANTINIB, IND# 116059) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS*: *2018-004591-35*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL1211*. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (NCI/CTEP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-

004591-35, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

23. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK,*: *2016-003616-13*. Studiennummer des Sponsors: *TPX-0005-01*. Turning Point Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E2.
24. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Randomized Study Evaluating Multiple Nivolumab Combination Therapies in Patients with Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of Platinum-Based Chemother*: *2018-004283-65*. Studiennummer des Sponsors: *CA209-79X*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004283-65, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
25. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors*: *2016-004390-41*. Studiennummer des Sponsors: *BLU-667-1101*. Blueprint Medicines (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E2.
26. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one immunochecKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1)*: *2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
27. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
28. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
29. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

30. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
31. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant*: *2020-000348-77*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-315*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
32. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
33. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-*: *2018-001771-21*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-311*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
34. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
35. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, non-randomized, single arm, translational study of CAbozantinib for Patients with HepatocellUlaR CarcinOma (HCC) Refractory to first line TreAtment*: *2019-004728-39*. Studiennummer des Sponsors: *AURORA*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004728-39, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
36. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH*

UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR: *2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

37. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Single Arm Interventional Trial Evaluating the Activity and Safety of combination between Cabozantinib and Temozolomide in Lung and GEP-NENs progressive after SSAr, everolimus, sunitinib*: *2020-001898-78*. Studiennummer des Sponsors: *CABOTEM*. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001898-78, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
38. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and impaired liver function (Child-Pugh score B7-8) - CABOCHILD -*: *2019-001075-36*. Studiennummer des Sponsors: *CaboCHILD*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001075-36, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
39. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure*: *2019-002184-97*. Studiennummer des Sponsors: *CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002184-97, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
40. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study evaluating reduced starting dose and dose escalation of Cabozantinib as second-line therapy for advanced HCC in patients with compensated liver cirrhosis*: *2020-000775-20*. Studiennummer des Sponsors: *CaboRISE*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000775-20, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
41. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma*: *2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
42. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II triAl of Cabozantinib for hepaTocellular carcInoma patients intOlerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafeNib. (ACTION trial)*: *2019-004991-20*. Studiennummer des Sponsors: *ACTION*. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004991-20, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

43. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II trial aiming to assess the safety and activity of the combination of cabozantinib plus lanreotide in gastroenteropancreatic (GEP) and thoracic neuroendocrine tumor (NET): The LOLA trial*: *2019-004506-10*. Studiennummer des Sponsors: *LOLATrial*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004506-10, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
44. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF TEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS DOCETAXEL MO*: *2020-000100-11*. Studiennummer des Sponsors: *GO41892*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
45. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB*: *2020-000502-29*. Studiennummer des Sponsors: *WO41994*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
46. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c*: *2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: *FCR173009*. Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
47. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib (CB-Cabo) vs. Placebo with Cabozantinib (Pbo-Cabo) in Patients with Advanced*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008*. Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
48. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label (formerly 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*: *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
49. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

50. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous*: *2018-003354-24*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-312*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003354-24, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
51. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
52. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxoru*: *2013-000762-11*. Studiennummer des Sponsors: *62113-55115*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
53. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
54. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Single center, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced (Unresectable or Metastatic) Adrenocortical Carcinoma*: *2018-001802-27*. Studiennummer des Sponsors: *F002MH0218_1*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001802-27, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
55. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
56. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Second-line or Third-line Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcino*: *2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary

of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002075-35, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

57. EU-Clinical Trials Register 0000. *Cabozantinib treatment in a phase II study for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) refractory to PD-1 inhibitors*: *2019-004126-13*. Studiennummer des Sponsors: *CaPture*. University Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004126-13, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
58. EU-Clinical Trials Register 0000. *CABRAMET - A phase 2 study of cabozantinib in renal cell carcinoma (mRCC) with brain metastases*: *2019-000678-41*. Studiennummer des Sponsors: *ET19-006*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000678-41, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
59. EU-Clinical Trials Register 0000. *CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy*: *2018-003954-26*. Studiennummer des Sponsors: *STAR22*. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E3.
60. EU-Clinical Trials Register 0000. *Étude de tolérance au Cabozantinib dans le carcinome hépatocellulaire CLERANCE HCC (Cabozantinib toLERANCE study in HepatoCellular Carcinoma)*: *2019-001142-18*. Studiennummer des Sponsors: *69HCL18_0977*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001142-18, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
61. EU-Clinical Trials Register 0000. *MegaMOST - A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic*: *2019-001494-88*. Studiennummer des Sponsors: *ET19-073*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
62. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors*: *2019-001238-32*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL1622*. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
63. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE*. Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

64. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000501-13, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E1.
65. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pilot study of cabozantinib efficacy, safety and tolerability in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: CABOMAYOR study*: *2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR*. Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E1.
66. EU-Clinical Trials Register 0000. *The efficacy of cabozantinib in advanced salivary gland cancer patients, a phase II clinical trial*: *2018-000682-36*. Studiennummer des Sponsors: *NL65109.091.18*. Radboud university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000682-36, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E1.
67. WHO ICTRP 2015. *Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer*: *NCT01683110*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-209*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683110, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E5.
68. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *2019-001978-28*. Studiennummer des Sponsors: *J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E2.
69. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors*: *NCT01709435*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-01890; P121149; COG-ADVL1211; NCI-2013-01571; CDR0000741914; ADVL1211; ADVL1211; UM1CA097452; NCI-2012-01890*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709435, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E1.
70. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC)*: *NCT04760288 / 2020-005269-15*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760288, abgerufen am: 06.04.2021.
    Ausschlussgrund: nicht E2.
71. WHO ICTRP 2021. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *NCT04211337 / 2019-001978-28*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E2.

72. WHO ICTRP 2021. *Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer*: *NCT03630120*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-19442*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630120, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E3.
73. WHO ICTRP 2021. *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;ADVL1622;ADVL1622;U10CA180886;NCI-2016-01258*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
74. WHO ICTRP 2021. *Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer*: *NCT02592356*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-02058;2014-0864;P30CA016672;2014-0864*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592356, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.
75. WHO ICTRP 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05956;10387;10387;P30CA013330;NCI-2020-05956*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484, abgerufen am: 06.04.2021.
Ausschlussgrund: nicht E1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 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 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAM (XL184-301)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib (XL184) bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) zu untersuchen. **Primärziel:** Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden MTC. **Sekundärziele:** - Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo - Beurteilung der objektiven Ansprechrate (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens gemäß der modifizierten Measurable Response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST)-Kriterien unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung - Beurteilung von Veränderungen im Serumlevel von Calcitonin und carzinoembryonalen Antigen (CEA) als prognostische Biomarker für den Nutzen einer Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo - Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen RET Keimbahn und/oder Tumor-DNA-Sequenz-Alteration und der Wirksamkeit von Cabozantinib - Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Cabozantinib - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib - Bewertung der Pharmakokinetik von Cabozantinib **Exploratives Ziel:** Beurteilung der Selbsteinschätzung und der Symptombelastung gemäß MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) Thyroid Module unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT Multizentrisch doppelt-verblindet Placebo-kontrolliert Parallel Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (ja/nein) Randomisierung im Verhältnis 2:1 (140 mg XL184, Placebo). Screening-Phase (bis zu 28 Tage): Diese Phase diente dazu, die Eignung der Patienten festzustellen. Sie schloss eine radiographisch dokumentierte Krankheitsprogression gemäß mRECIST Kriterien ein, im Vergleich zu einer radiologischen Untersuchung, die nicht älter als 14 Monate sein durfte. Der Vergleich wurde von einem Mitglied des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		IRC vorgenommen. Lag das Screening länger als sieben Tage vor der ersten Dosis der Prüfmedikation zurück, so mussten einige Untersuchungen wiederholt werden (körperliche Untersuchung, ECOG-Leistungs-Status, Blutbild- und Urinuntersuchungen, Schwangerschaftstest). Behandlungsphase: diese Phase, in der die Patienten die Prüfmedikation erhielten, bestand aus vier-Wochen Zyklen. Die radiologische Beurteilung des Tumors gemäß mRECIST Kriterien wurde alle 12 Wochen (±5 Tage) bis zur Progression durch einen Prüfarzt vorgenommen. Die Tumorbeurteilung wurde durch das verblindete IRC durchgeführt, um das Ansprechen und/oder die Progression zu bewerten. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Progression (gemäß mRECIST Kriterien (dokumentiert durch den Prüfarzt) oder toxische Ereignisse oder im Protokoll spezifizierte Kriterien eintraten. Die Patienten wurden dann in der Nachbehandlungsphase 30 Tage (± 7 Tage) weiter untersucht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1.0 (11. Juni 2008)</u> Änderung aufgrund von Anmerkungen der FDA nach einer außerordentlichen Beurteilung des Protokolls: - Die Zeitpunkte für EKG und Pharmakokinetik wurden so abgeändert, dass beide Untersuchungen zeitlich übereinstimmen. - Nach einer Reduktion bzw. einer Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation konnten die Patienten die Dosis erst wieder frühestens 2 Wochen, nachdem sie Grad ≤1 oder den Baseline Wert (oder niedriger) der Symptome, die zur Dosisreduktion führte hatten, erhöhen - Probanden, welche eine Dosierung der Studienmedikation von unter 75 mg einmal täglich nicht vertrugen, wurden aus der Studienbehandlung genommen. - Kategorien zur Stratifizierung wurden abgeändert: • Alter: ▪ ≤ 65 Jahre ▪ > 65 Jahre • Vorangegangener TKI Status ▪ Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: ja ▪ Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: nein Um die Heterogenität bei der Beurteilung des Ansprechens des Tumors zu minimieren, wurde die Aufnahme von Patienten mit nicht-messbarer Krankheit auf 31 (10 % der gesamten Studienpopulation) limitiert. Das Einschlusskriterium bzgl. einer archivalen, Neu-Tumor Erfassung oder RET Mutation entfiel und der dazugehörige Text wurde in die erforderlichen Screeningverfahren eingearbeitet. Das Einschlusskriterium „Lebenserwartung >3 Monate“ entfiel. <u>Amendment 2.0 (24. September 2010)</u> Die Krankheitsprogression konnte beim Screening anstatt von einem verblindeten Radiologen auch durch den Prüfarzt des IRC beurteilt werden. Während der Vorbehandlungsphase waren Laborergebnisse von lokalen Laboren erlaubt, solange ein individueller Test beim zentralen Labor nicht verfügbar war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Amendment 3.0 (16. November 2011)
		Nach der Analyse des primären Endpunktes (progressionsfreies Überleben) konnte die Studie entblindet werden. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, die Möglichkeit hatten, die Studienmedikation abzubrechen und eine anschließende Therapie mit Medikamenten gegen den Krebs zu beginnen. Es gibt keine Möglichkeit, dass die mit Placebo-behandelten Patienten zu Cabozantinib wechseln. Patienten, die Cabozantinib erhalten, werden weiter damit behandelt. Alle Patienten werden weiterhin wie im Studienprotokoll vorgesehen untersucht.
		Amendment 4.0 (28. März 2014)
		Mit dem Amendment 4.0 wurden die Dosierung auf das Äquivalent des Gewichts der freien Base umgestellt (175 mg entsprechen 140 mg). Die Gabe der Studienmedikation erfolgte ab der Umstellung mit Kapseln mit 20 mg und 80 mg entsprechend der individuellen Dosis. Nach der Umstellung erfolgte die Aushändigung der Medikation alle 12 Wochen. Zusätzlich waren die folgenden Datenerhebungen bzw. Visiten mit dieser Protokolländerung nicht mehr erforderlich:
		• Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
		• Patientenberichtete Endpunkte (MDASI-THY)
		• Gabe der Studienmedikation in der Klinik und Beurteilung der Vitalparameter, unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikation
		• Radiographische Tumorbeurteilung nach Abbruch der Behandlung
		  • Laboruntersuchungen (Calcitonin, carzinoembryonales Antigen, Prothrombinzeit/International Normalized Ratio, partielle Thromboplastinzeit, Urinanalyse und freies Thyroxin-Hormon)
		  • Die Häufigkeit der Sicherheitserhebung wird auf mindestens einmal alle 12 Wochen verringert mit klinischer Untersuchung und Laboruntersuchung (Hämatologie, Blutchemie, schilddrüsenstimulierendes Hormon und Verhältnis von Urinprotein zu Kreatinin)
		  • Tumorbewertung nach mRECIST erfolgt mindestens einmal alle 6 Monate ((+/- 14 Tage)
		Wenn aus Sicht des Sponsors ausreichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, konnte die Studie in die Erhaltungsphase eintreten. Während der Erhaltungsphase erhielten die Patienten weiterhin Studienmedikation, solange nicht Protokolldefinierte Abbruchkriterien erfüllt werden. Es erfolgten weiterhin regelmäßige Datenerhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit entsprechend des Therapiestandards.
		Während der Nachbehandlungsphase war für Patienten, die die Behandlung nicht wegen Krankheitsprogression oder Widerruf der Einwilligung abbrachen, keine Tumorbewertung mehr erforderlich. Außerdem wurden nach der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens die Studienteilnehmer nach Abbruch der Behandlung nicht mehr bezüglich des Überlebens nachverfolgt.

4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Histologisch bestätigte Diagnose eines nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Erkrankung ist messbar oder nicht messbar gemäß mRECIST 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus ≤ 2 4. Eine beim Screening mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen dokumentierte progressive Erkrankung (PD) gemäß mRECIST im Vergleich zu einem Screening innerhalb der letzten 14 Monate (Beurteilung durch den Prüfarzt) 5. Wiedererlangung eines National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Grades ≤ 1 infolge klinisch signifikanter unerwünschter Ereignisse aufgrund einer Behandlung mit Antineoplastika, Prüfmedikation oder anderen Medikamenten, die vor der Randomisierung verabreicht wurden 6. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500/mm^3, Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3, Hämoglobin ≥ 9 g/dl, Bilirubin ≤ 1,5-fache über dem Normalwert (nicht zutreffend bei Patienten mit Morbus Meulengracht), Serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl, Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) ≤ 2,5-fache über dem Normalwert 7. Einverständnis von sexuell aktiven Patienten zur Nutzung von medizinisch akzeptierten Verhütungsmethoden während der Studie sowie drei Monate nach Beendigung der Studienteilnahme (gilt nicht für sterilisierte Männer sowie nicht-gebärfähige Frauen) 8. Keine weitere Diagnose eines bösartigen Tumors (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs, Zervixkarzinom in situ oder bösartige Tumore, die ≥ 2 Jahre zuvor diagnostiziert wurden) sowie keine derzeitigen Evidenz auf bösartige Tumore (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ) 9. Negativer Schwangerschaftstest von gebärfähigen Frauen (geschlechtsreife Frauen ohne vorherige Hysterektomie oder Frauen mit Menstruationsnachweis in den letzten 12 Monaten; Frauen, bei denen die Menstruation in den letzten 12 Monaten oder länger ausgeblieben ist, werden dennoch als gebärfähig eingestuft, wenn die Amenorrhoe möglicherweise auf eine vorherige Chemotherapie, Anti-Östrogene oder eine ovarielle Suppression zurückzuführen sind) <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder anti-angiogenetische Therapie) innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C) 2. Bestrahlung von ≥ 25 % des Knochenmarks 3. Behandlung mit weiteren Studienpräparaten innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung 4. Behandlung mit Cabozantinib 5. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern die Bestrahlung nicht ≥ 4 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen und der Patient ohne Steroide und ohne antikonvulsive Therapie ≥ 10 Tage lang stabil ist 6. Kürzlich aufgetretene klinisch signifikante Hämatemesis oder vor kurzem aufgetretene Hämoptysis von > 2,5 ml Blut oder weitere Anzeichen einer pulmonalen Hämorrhagie oder endobronchialen Läsion 7. Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis ≥ 1 (Einheit Gramm Protein pro

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gramm Kreatinin) 8. Ernste zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung wie Hypertonie trotz optimaler Behandlung (zwei oder mehr beim Screening durchgeführte Blutdruckmessungen > 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch), unverheilte Operationswunden oder Herzrhythmusstörungen; bekannte Vergangenheit einer ernsten Erkrankung wie symptomatische Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten drei Monate, oder Myokardinfarkt, Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate 9. Schwangerschaft oder Stillen 10. Aktive Infektion, die einer systemischen Therapie bedarf 11. Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen von XL184 (Cabozantinib) oder des Placebos 12. Unvermögen, das Protokoll zu verstehen und einzuhalten oder die Einverständniserklärung abzugeben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	90 Zentren in 23 Ländern in Asien, Europa, Nord- und Südamerika und dem Mittleren Osten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention:</u> 1 × täglich 140 mg Cabozantinib Kapseln oral <u>Kontrolle:</u> 1 × täglich Placebo oral Jeweils vor dem Hintergrund von Best Supportive Care
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>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Dauer des progressionsfreien Überlebens <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Gesamtüberleben - Objektive Ansprechrate bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung - Krankheitsstabilisierungsrate - Dauer des objektiven Ansprechens - Dauer der stabilen Erkrankung - Änderung des CTN-Wertes im Serum - Änderung des CEA-Wertes im Serum <u>Explorative Endpunkte:</u> Patient reported outcome (Beurteilung durch den Patienten): Änderung des Wertes im MDASI-THY-Score <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - Unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse - Schwere behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosismodifikation geführt haben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder zu einer Unterbrechung der Einnahme geführt haben - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Behandlung in der Studie geführt haben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS sind unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung, proportionaler Hazards und bei einem Verhältnis von 2:1 (Cabozantinib : Placebo) 138 Ereignisse notwendig, um mit einer Power von 90 % ein HR von 0,571 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 43 %igen Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos oder einer 75 %igen Verbesserung des medianen PFS von 8 Monaten auf 14 Monaten. Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt OS sind unter der Annahme einer einzigen Zwischenauswertung zum Zeitpunkt, wenn ein Informationsanteil von 31 % erreicht ist (Zeitpunkt der primären Auswertung) und einer darauffolgenden primären Auswertung 217 Todesfälle notwendig, um mit einer Power von 80 % ein HR von 0,667 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 4 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 33,3 %igen Reduktion des Sterberisikos oder einer 50 %igen Verbesserung des medianen Überlebens von 22 Monaten auf 33 Monaten. Es wird erwartet, dass insgesamt 315 Patienten randomisiert und nachverfolgt werden (210 Patienten im Studienarm XL184, 105 Patienten im Studienarm Placebo), um die benötigte Anzahl an Ereignissen innerhalb der Studiendauer (33 Monate für PFS, insgesamt ungefähr 66 Monate für OS) zu beobachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse des PFS war nach 138 PFS-Ereignissen geplant (Analyse vom 15.Juni 2011). Für diesen Zeitpunkt war auch die erste Interimanalyse des OS geplant. Am 15. Juni 2012 wurde eine Zwischenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Die finale Auswertung des OS war nach 217 Ereignissen (Analyse vom 28. August 2014) geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	- Blockrandomisierung: zufällig permutierte Blöcke - Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) und Vorbehandlung mit TKI (Rezept vorhanden: ja/nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zuteilungsverhältnis innerhalb jedes Stratums 2:1 (140 mg Cabozantinib einmal täglich: Placebo einmal täglich)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Placebogruppe erfolgte über ein zentrales Randomisierungssystem via Telefon, nachdem der Patient für geeignet befunden wurde. Die Randomisierung wurde bis zum Ende der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens aufrechterhalten.
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?	Nach einer schriftlich eingeholten informierten Einverständniserklärung wurde eine personenbezogene Identifikationsnummer zugeteilt. Nachdem die Berechtigung zur Studiendurchführung gegeben wurde, randomisierten die untersuchenden Studienstandorte die Probanden mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVR)/interaktiven Webrückmeldesystems (IWR). Das System bietet eine verblindete Bezeichnung der Verpackung der Studienmedikation. Für die nachfolgenden Besuche wurden zusätzlich verblindete Bezeichnungen für die Verpackung der Studienmedikation durch das System zugeteilt.
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?	Die Gruppenzuteilung und Identität war für die Probanden, die behandelnden Ärzte, Studienzentren, IRC, Labore und das Personal der Exelixis and PPD, Inc., der Studienorganisation verblindet. Eine Ausnahme bildeten einige wenige Mitarbeiter, für deren Tätigkeit der Zugang zur Behandlungszuteilung erforderlich war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde in gleicher Weise wie die aktive Substanz bereitgestellt, sie waren identisch hinsichtlich Verpackung, Farbe, Größe und Form.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Progressionsfreies Überleben:</u> Hypothesen: H_0: $S(t)_{XL184} = S(t)_{Placebo}$ H_1: $S(t)_{XL184} \neq S(t)_{Placebo}$ Um die Hypothesen der Dauer des PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen zu testen, wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren dieselben, die auch bei der Randomisierung verwendet wurden: Alter (≤ 65 vs. > 65) und vorangegangene TKI (ja vs. nein). Bei einem zweiseitigen Log-Rank-Test mit 90 %-igen Power auf einem 5 % Signifikanzniveau, zeigt sich bei 138 Ereignissen eine 75 %ige Steigerung des PFS. Die mediane Dauer des PFS sowie die zugehörigen 95 %-KI wurden für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Schätzung des Hazard Ratio wurde ein Cox-Regressions-Modell, mit den Behandlungsgruppen als Haupteffekt und den Stratifizierungsfaktoren Alter und TKI Status wie zuvor beschrieben, angewandt. <u>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Endpunktes war ereignisgesteuert und wurde bei 217 beobachteten Todesfällen in der ITT-Population durchgeführt. Damit wurde unter Verwendung eines Log-Rank-Testes mit einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4 % ein HR von 0,667 ermittelt. Die Hypothese wurde über einen stratifizierten Log-Rank-Test getestet. Es wurden die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der PFS-Analyse verwendet. Das mediane Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das HR wurde über ein Cox-Regressionsmodell geschätzt, bei welcher die Behandlungsgruppe als einzigen Haupteffekt und stratifiziert nach den gleichen Faktoren wie beim Log-rank- Test verwendet wurden. <u>Objektive Ansprechrate:</u> Die Nullhypothese wurde unter Verwendung eines Chi^2-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 % getestet. Eine stratifizierte Analyse nach der Cochrane-Mantel-Haenszel Methode wurde ebenfalls durchgeführt. Weiter wurden Häufigkeiten und Anteile der Probanden in den einzelnen Kategorien der bestes Gesamtansprechen (best overall response, BOR) dargestellt. Punktschätzer der Objektiven Ansprechrate sowie die zugehörigen 95 % und 99 %-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls berechnet. <u>Krankheitsstabilisierungsrate:</u> Punktschätzer sowie 95 %-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Konfidenzintervalle wurden unter Annahme einer Angleichung an die Binomial- Verteilung berechnet. Da eine ausreichende Menge an Probanden beobachtet wurde, wurden unter Verwendung der Cochrane- Mantel-Haenszel Methode die Unterschiede bzgl. der Stabilisierungsrate der beiden Studienarme untersucht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dauer des objektiven Ansprechens bzw. der Krankheitsstabilisierung: Die mediane Dauer inkl. der zugehörigen 95 %-KI des Ansprechens/der Krankheitsstabilisierung wurde für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Änderung des CTN- und CEA-Wertes im Serum zur Baseline: Die Mittelwerte für CTN und CEA wurden berechnet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und den Werten vor und nach der Behandlung zu bestimmen. Dafür wurden t-Tests verwendet. Änderung in MDASI-THY: Für die Subskalen von MDASI-THY wurden Mittelwerte und Unterschiede zur Baseline-Messung berechnet. Verträglichkeitsendpunkte: Die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkte werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Gesamtansprechen waren Subgruppenanalysen geplant: - Alter (≤ 45, > 45 bis ≤ 65, > 65) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Andere) - ECOG Status (0, ≥ 1) - Vorheriger TKI Behandlung (ja, nein, unbekannt) - Geographische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt) - RET Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt). Zusätzlich auch MTC-Form (hereditär, sporadisch, unbekannt) und RET-M918T-Mutationsstatus in der Subgruppe sporadisches MTC (positiv, negativ, unbekannt) - Vorangegangene Anti-Krebs-Behandlung für MTC (keine, eine, ≥ 2) - Vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein) - Knochenmetastasen zur Baseline- Untersuchung (nur Knochenmetastasen, Knochen- und Weichteil-Metastasen, keine Knochenmetastasen) Geplant war auch eine Analyse für: - Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose (lokal-fortgeschritten, metastasiert)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-194
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 330 - Studienmedikation: n = 219 - Placebo: n = 111 b) Behandelte Patienten (Safety Population): N = 323 - Studienmedikation: n = 214

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	- Placebo: n = 109 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 330 - Studienmedikation: n = 219 - Placebo: n = 111
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Cabozantinib-Arm:</u> - Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n = 114 mRECIST n = 104 klinische Verschlechterung n = 10 - UE oder schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n = 48 - Tod n = 13 - Wunsch des Patienten, kein UE n = 16 - Entscheidung des Prüfarztes, kein UE n = 2 - Keine Studienmedikation erhalten n = 5 - Andere n= 1 <u>Placebo-Arm:</u> - Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n = 73 mRECIST n = 66 klinische Verschlechterung n = 7 - UE ohne schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n = 10 - Tod n = 5 - Wunsch des Patienten, kein UE n = 17 - Entscheidung des Prüfarztes, kein UE n = 1 - Entscheidung des Sponsors, kein UE n = 1 - Keine Studienmedikation erhalten n = 2 - Andere n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Rekrutierung: 10. September 2008 Screening-Phase: 28 Tage Behandlungs-Phase: vierwöchige Zyklen Nachbeobachtung: 30 (+ 7) Tage nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie	Die Studie ist abgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best overall response) ; CEA: Carzinoembryonales Antigen; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTN: Calcitonin; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); ITT: Intention to treat; IVR: Interaktive Spracherkennung (Interactive voice recognition); IWR: Interaktives Web-Response-System (Interactive web response system); KI: Konfidenzintervall; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response evaluation criteria in solid tumors); MRT: Magnetresonanztomographie; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged during Transfection; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: Exelixis Inc 2012a, 2015b

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

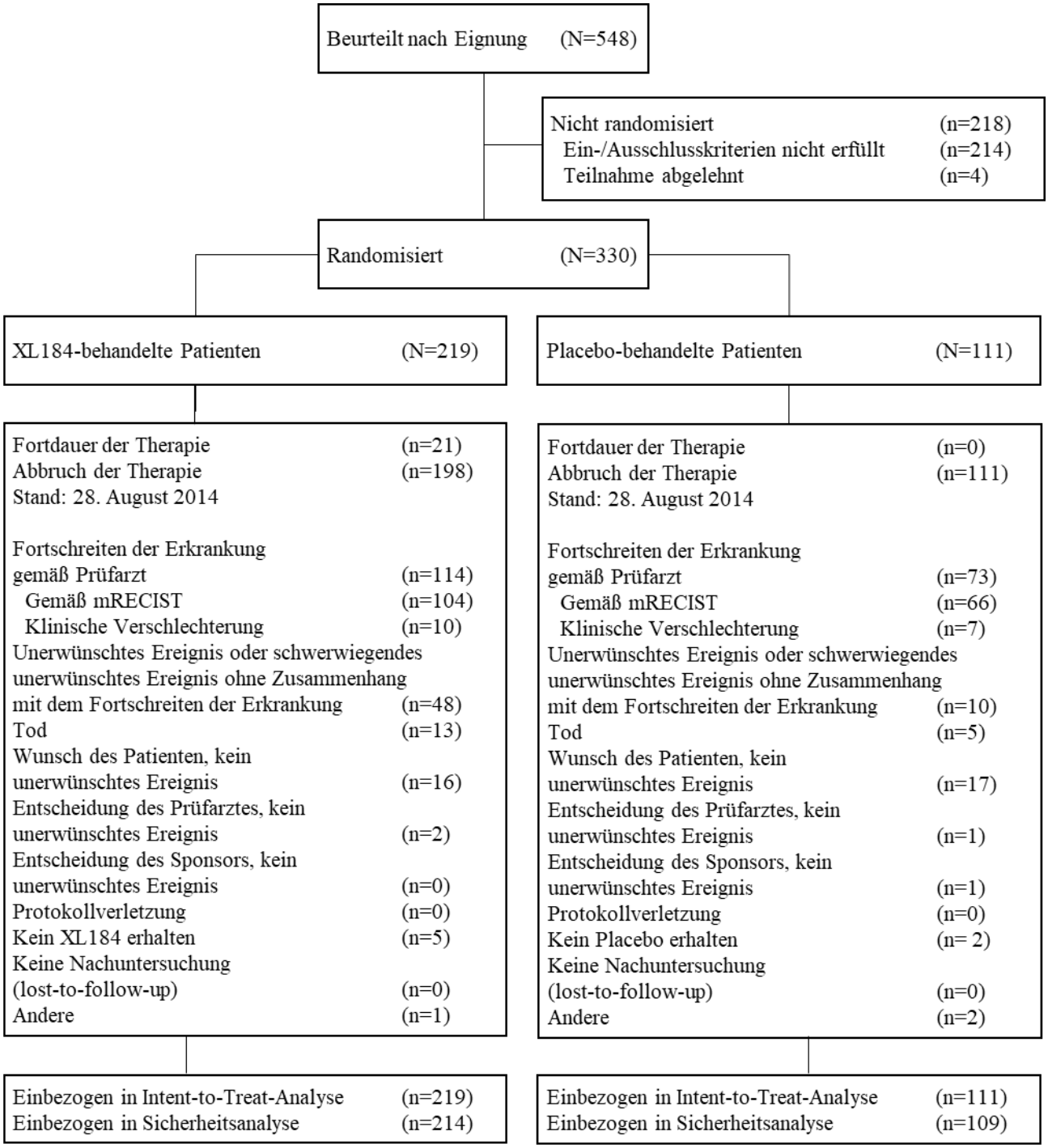


Abbildung 4-194: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie EXAM (XL184-301)
Quelle: Exelixis Inc 2015b

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAMINER (XL184-401)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Cabozantinib (XL184) in einer täglichen Dosierung von 60 mg (Tabletten) im Vergleich zu 140 mg (Kapseln) bei Patienten mit progressivem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkrebs (MTC) unter Verwendung eines Nicht-Unterlegenheits-Studiendesigns zu untersuchen. **Primärziel:** Beurteilung des Progressionsfreies Überlebens (PFS) gemäß Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) Kriterien 1.1 durch ein unabhängiges radiologisches Review. **Sekundärziel**: Beurteilung der objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST 1.1 durch ein unabhängiges radiologisches Review **Explorative Ziele**: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib, bewertet anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) wie Blutungen, gastrointestinalen und nicht-gastrointestinalen Fisteln, gastrointestinalen Perforationen, Hypertonie, Diarrhö, oraler Mukositis/Stomatitis, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PPE), Veränderungen von Laborparametern und Häufigkeit von Dosismodifikationen Bewertung der Pharmakokinetik von Cabozantinib Bewertung des biochemischen Ansprechens auf Cabozantinib, beurteilt anhand der Plasma-Tumormarker einschließlich Calcitonin (CTN) und carzinoembryonalen Antigen (CEA) Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Cabozantinib auf Plasma-Biomarker der Cabozantinib-Target-Pathway-Inhibition und den Knochenumbau Bewertung der Korrelation von Keimbahn- und somatischen Mutationen mit Tumoransprechen oder -resistenz, Cabozantinib-Exposition und/oder Toxizität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase IV RCT Multizentrisch doppelt-verblindet Aktiv-kontrolliert Parallel Stratifizierung nach dem Status der RET-Mutation M918T (positiv, negativ, unbekannt). Randomisierung im Verhältnis 1:1 (60 mg XL184 (Tabletten), 140 mg XL184 (Kapseln)) Screening-Phase (bis zu 28 Tage):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Diese Phase diente dazu, die Eignung der Patienten festzustellen. Die Screening-Untersuchungen mussten innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden, sofern nicht anders angegeben Behandlungsphase: In dieser Phase nahmen die Patienten die verblindete Prüfmedikation einmal täglich oral ein, bis ein im Protokoll festgelegter Grund für die Beendigung der Behandlung vorlag. Die Tumoruntersuchungen gemäß RECIST 1.1 Kriterien wurde alle 12 Wochen (±5 Tage) bis zur Progression durch einen Prüfarzt vorgenommen. Diese Untersuchungen mussten jedoch beendet werden, wenn eine nachfolgende systemische Krebstherapie, Strahlentherapie oder Operation, die die Tumorläsion(en) betraf, eingeleitet wurde, bevor die oben genannten Kriterien erfüllt waren. Die Tumorbeurteilungen wurden ebenfalls durch das verblindete unabhängiges Komitee zur Beurteilung radiologischer Befunde (blinded independent radiology review committee, BIRC) bewertet. Dosisreduzierungen und Unterbrechungen aufgrund von Toxizität waren erlaubt. Die Probanden konnten die Behandlung mit dem Studienmedikament nach Progression gemäß RECIST 1.1 fortsetzen, wenn der Prüfarzt der Meinung war, dass der Proband immer noch einen klinischen Nutzen von der Studienbehandlung hat und der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Diese Probanden sollten die klinischen und Sicherheitsbeurteilungen gemäß dem im Protokoll und oben beschriebenen Zeitplan fortsetzen. Nachbeobachtung: Eine Nachuntersuchung sollte mindestens 30 (+ 14) Tage nach der Entscheidung zum Abbruch der Studienbehandlung stattfinden. Es mussten alle Anstrengungen unternommen werden, um die protokollspezifischen Auswertungen, Verfahren und Nachuntersuchungen fortzusetzen, wenn möglich, es sei denn, die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde ebenfalls zurückgezogen. Radiologische Tumoruntersuchungen konnten in der Nachbehandlungsphase gemäß dem Untersuchungsplan des Protokolls erforderlich sein (und Scans mussten an das BIRC übermittelt werden). Follow-up-Informationen (Überlebensstatus und nachfolgende Krebstherapie) sollten weiterhin alle 12 Wochen (± 15 Tage) durch den Prüfarzt (oder einen Beauftragten) gemäß dem Protokoll eingeholt werden, bis der PFS-Status bestimmt wurde.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden vier Änderungen des Studienprotokoll vorgenommen, darunter eine länderspezifische Anpassung. In diesem Abschnitt werden nur die relevanten Punkte zusammenfasst. Amendment 1.0 (21. März 2014) Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde auf 1,58 geändert, basierend auf der Beibehaltung von mindestens 50 % des Behandlungseffekts von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo, basierend auf der oberen 95 %-KI-Grenze (0,40) der HR in der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie XL184-301. Infolgedessen wurde die neu berechnete Stichprobengröße auf 188 Probanden (zuvor 112) geändert und die Anzahl der für die primäre Wirksamkeitsanalysen des PFS erforderlichen Ereignisse auf 150 (zuvor 77) erhöht. Es wurde ein neues Einschlusskriterium hinzugefügt (Einschlusskriterium 2), das für Probanden ohne Dokumentation einer RET-Mutation in ihrem Tumor eine frische Tumorprobe verlangt, die vorzugsweise von der zuletzt fortgeschrittenen metastasierten Stelle innerhalb von 2 Jahren gewonnen wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt präzisiert: • Einschlusskriterium 3 (vorher Einschlusskriterium 2): PET-Scans wurden in die Liste der zulässigen bildgebenden Verfahren zur Feststellung des Metastasenstatus von MTC vor Studienbeginn aufgenommen. • Einschlusskriterium 5 (vorher Einschlusskriterium 4): PET-Scans wurden in die Liste der erlaubten bildgebenden Verfahren zum Nachweis einer progredienten Erkrankung vor Studienbeginn aufgenommen. Außerdem wurde die Anweisung hinzugefügt, dass PET-Scans, Röntgenaufnahmen und Knochenscans nur zum Nachweis neuer Läsionen verwendet werden dürfen (nicht zur Messung der Vergrößerung bereits identifizierter Läsionen). • Ausschlusskriterium 1: Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass Probanden, die zuvor Placebo in einer Cabozantinib-Studie erhalten hatten, bei der die endgültige Analyse noch ausstand, nicht teilnahmeberechtigt waren. • Ausschlusskriterium 8c: Die Definition von größeren Eingriffen wurde präzisiert und die erforderliche Heilungsdauer für kleinere Eingriffe wurde von 7 auf 14 Tage verlängert, um zu vermeiden, dass sich die Probanden Tumorbiopsien unterziehen müssen, um die Teilnahmekriterien zu erfüllen. In Zusammenhang mit dem neuen Einschlusskriterium 2 wurden die Anweisungen für die Entnahme von Tumorgewebeproben, insbesondere für die Bestimmung des RET- und RAS-Mutationsstatus, präzisiert. Es wurde eine Erhaltungsphase eingeführt, in die die Probanden eintreten sollten, wenn genügend Daten gesammelt worden waren, um alle Studienendpunkte adäquat zu bewerten, und nach Benachrichtigung durch den Sponsor. In der Erhaltungsphase sollten die Probanden die Studienbehandlung so lange fortsetzen, bis sie die im Protokoll vorgeschriebenen Kriterien für den Abbruch der Behandlung erfüllten. Die Probanden sollten sich regelmäßigen Sicherheitsuntersuchungen (einschließlich lokaler Labortests) und Tumoruntersuchungen unterziehen. <u>Amendment 2.0 (8. August 2014)</u> Die Stratifizierung der Randomisierung nach M918T RET-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt) ersetzte die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht; der M918T RET-Mutationsstatus wurde als wichtigerer prognostischer Faktor angesehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Darüber hinaus sollte der Anteil mit unbekanntem M918T RET Mutationsstatus auf maximal 10 % der Probanden begrenzt werden und nur Probanden einschließen, die sich einer Tumorbiopsie unterzogen haben, um in die Studie aufgenommen zu werden, aber die Analyse der Tumorprobe auf den RET-Mutationsstatus scheiterte, eine Ersatzprobe nicht verfügbar war und eine erneute Biopsie nicht durchführbar war. Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien: • Einschlusskriterium 2a: Für Probanden ohne vorherigen dokumentierten Nachweis einer RET-Mutation war eine Tumorprobe erforderlich, die innerhalb von 6 Monaten (2 Jahre in Protokolländerung 1.0) entnommen wurde. Wenn keine verfügbar war, war eine frische Biopsie während des Screenings erforderlich. • Einschlusskriterium 2b: Für Probanden mit einer vom Sponsor genehmigten vorherigen Dokumentation einer RET-Mutation war keine Tumorprobe für die Zulassung erforderlich. • Einschlusskriterium 9: Der Nachweis einer ausreichenden Knochenmarkfunktion war innerhalb von 28 Tagen (vorher 14 Tage) vor der Randomisierung erforderlich. • Ausschlusskriterium 8c: Die vollständige Abheilung eines kleinen chirurgischen Eingriffs muss mindestens 7 Tage (vorher 14 Tage in Protokolländerung 1.0) vor der Randomisierung stattgefunden haben, um eine flexible Planung der Untersuchung zu ermöglichen und gleichzeitig eine angemessene Zeit für die Genesung einzuhalten. Der Text, der dem Sponsor bei der Änderung der Häufigkeit oder der Beendigung der Entnahme von Pharmakokinetik- und Biomarker-Proben während der Studie erlaubt, wurde entfernt, um die Zeitpunkte für die Entnahme von Pharmakokinetik- und Biomarker-Proben zu verdeutlichen. Der Text wurde dahingehend verdeutlicht, dass die Cabozantinib-Plasmakonzentration auch verwendet werden würde (vorher „könnte“ in Protokolländerung 1), um die Beziehung zwischen Exposition und klinischen Sicherheitsparametern (z. B. ausgewählte UEs) oder klinischem Ansprechen zu untersuchen. Der Prüfarzt wurde von der Liste der Personen gestrichen, die in der Regel keine Ergebnisse der RET-Mutationsstatus-analyse für Tumor- oder Blutproben erhalten würden (d. h., der RET-Mutationsstatus müsste dem Prüfarzt zum Zwecke der Randomisierungsstratifizierung mitgeteilt werden). Zusätzlich gab es länderspezifische Protokolländerungen für Schweden und Spanien. <u>Amendment 3.0 (1. September 2015)</u> Um sicherzustellen, dass alle PFS-Ereignisse (fortschreitende Erkrankung oder Tod) erfasst wurden, wurde die Anforderung hinzugefügt, die Probanden alle 12 Wochen nach dem 30-tägigen Nachuntersuchungsbesuch auf Überleben und nachfolgende Krebstherapie zu beobachten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien: • Einschlusskriterien 2a & 2b: Die Kriterien wurden geändert, um die Identifizierung von RAS-Mutationen in Tumorproben zu berücksichtigen. Da RAS- und RET-Mutationen als sich gegenseitig ausschließend betrachtet werden, wurde der dokumentierte Nachweis einer RAS-Mutation als ausreichend angesehen, um einen Probanden dem M918T-RET-negativen Stratum zuzuordnen, ohne zusätzliche Tumorproben zu gewinnen oder zu analysieren. • Einschlusskriterium 5: Der Zeitraum für die Dokumentation einer fortschreitenden Erkrankung vor der Randomisierung wurde auf 4 Monate verlängert (vorher 28 Tage), um die Flexibilität bei der zeitlichen Festlegung der Screening-Untersuchungen zu erhöhen, insbesondere um die prospektive Genotypisierung zu berücksichtigen. • Ausschlusskriterium 1: Der Ausschluss von Probanden, die in den Cabozantinib-Studien mit Placebo behandelt wurden und deren endgültige Analysen noch ausstehen, wurde entfernt, da alle Analysen für die Studie XL184-301 zum Zeitpunkt der Protokolländerung abgeschlossen waren. • Ausschlusskriterien 2, 3 & 4: Es wurde verdeutlicht, dass eine vorherige Behandlung mit anderen Wirkstoffen zu keinem Zeitpunkt vor der Randomisierung erlaubt war, beginnend mit der Dokumentation der fortschreitenden Erkrankung, die aufgrund der Änderung des Einschlusskriteriums 5 bis zu 4 Monate früher liegen konnte. Der Erhalt einer lokalen Therapie zum Zweck der Verzögerung des Fortschreitens der Grunderkrankung wurde als Voraussetzung für den Abbruch der Behandlung hinzugefügt. Es wurde ein Text hinzugefügt, der darauf hinweist, dass die Erfassung des Überlebensstatus aus öffentlichen Aufzeichnungen für Probanden, die aus der Studie ausgeschieden waren, entsprechend lokaler Vorschriften durchgeführt wird, um alle PFS-Ereignisse zu erfassen, die für die Analyse des primären Endpunkts erforderlich sind. Die Angaben zum Management der Sicherheit wurden hinzugefügt/aktualisiert: • Eliminierung des Vorschlags, die Vorgaben zur Behandlung von PPE Grad 3 zu befolgen, nachdem 2 Wochen lang PPE Grad 2 ohne Verbesserung des Syndroms aufgetreten ist. • Es wird darauf hingewiesen, dass die Tumoranatomie und Tumorcharakteristika bei allen Probanden vor der Rekrutierung sorgfältig evaluiert werden sollten, um Risiken einer potenziellen Fistel bei Probanden mit Trachealtumor-Beteiligung zu identifizieren. • Zur Information der Prüfärzte über Elektrolytanomalien, die bei Cabozantinib-Studien beobachtet wurden (neuer Abschnitt).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Text, der das Verbot oder die Vermeidung lokaler Krebsbehandlungen beschreibt, wurde geändert. Insbesondere wurde der Prüfer darauf hingewiesen, dass einige lokale Therapien zum Management der Sicherheit und der Symptome des Probanden zulässig sein könnten, wenn dies klinisch unvermeidbar ist, dass aber der Sponsor konsultiert werden muss, um zu bestimmen, ob der Proband die Behandlung nach der lokalen Therapie abbrechen muss. Zusätzlich gab es länderspezifische Protokolländerungen für Schweden, Spanien und Kanada. <u>Amendment 4.0 (14. Juni 2018)</u> Die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung wurden dahingehend modifiziert, dass die Probanden die Studienbehandlung fortsetzen können, wenn der Prüfer eine Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 feststellt und der Prüfer der Meinung ist, dass der klinische Nutzen der Cabozantinib-Behandlung für den Probanden immer noch die Risiken überwiegt. In früheren Versionen des Prüfplans mussten die Probanden die Studienbehandlung bei vom Prüfer festgestellte fortschreitender Erkrankung gemäß RECIST 1.1 abbrechen. Der Zeitraum für die radiologische Tumorbeurteilung wurde entsprechend aktualisiert, um Probanden zu berücksichtigen, die die Studienbehandlung über die vom Prüfarzt festgelegte fortschreitende Erkrankung gemäß RECIST 1.1 hinaus fortsetzten. Der Zeitraum für die radiologische Tumorbeurteilung wurde verlängert (und die Scans wurden an das BIRC übermittelt) bis zum späteren (zuvor früheren) Zeitpunkt von 12 Wochen nach der anfänglichen fortschreitenden Erkrankung gemäß RECIST 1.1 pro Prüfarzt oder dem Datum der Entscheidung, die Studienbehandlung dauerhaft abzubrechen. Die radiologischen Tumorbeurteilungen sollten jedoch abgebrochen werden, wenn eine nachfolgende systemische Krebstherapie, Strahlentherapie oder Operation, die die Tumorläsion(en) betraf, eingeleitet wurde, bevor diese Kriterien erfüllt waren. Die Stichprobengröße der Studie durfte von den ursprünglich geplanten ca. 188 Probanden auf bis zu 250 Probanden erhöht werden, um sicherzustellen, dass die für die primäre Wirksamkeitsanalyse erforderliche Anzahl der kumulativen PFS-Ereignisse (≥ 150) erfüllt wurde. Die primäre Wirksamkeitsendpunktanalyse wurde nicht modifiziert. Für Probanden, die die Studienbehandlung in der Erhaltungsphase abbrachen, war eine Nachbeobachtungsuntersuchung erforderlich (zuvor lag dies im Ermessen des Prüfers). Es wurde Text hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass Knochenscans nur für die Ausrichtung von bestätigenden CT/MRI-Scans verwendet werden sollten und nicht an das BIRC gesendet werden sollten. Es wurde Text ergänzt, der die akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung entsprechend regulatorischer Empfehlungen aktualisierte. Um die Vollständigkeit der verblindeten Bewertung des primären Endpunkts zu gewährleisten, wurde verdeutlicht, dass die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Probanden unter der verblindeten Studienbehandlung verbleiben sollten, bis ein im Protokoll definierter Grund für den Abbruch der Behandlung vorlag. Die Beschreibung der Studienbehandlung in der Erhaltungsphase wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass die Probanden weiterhin ihre Studienbehandlung in unverblindeter Weise gemäß dem ihnen zugewiesenen Behandlungsarm (Dosis und Formulierung) erhalten sollten und kein Placebo verabreicht werden sollte. Zusätzlich gab es länderspezifische Protokolländerungen für Kanada. <u>Besondere Vorkehrungen während der globalen COVID-19-Pandemie</u> Die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Studiendurchführung, Datenerhebung und die Studienpopulation waren gering. Die Folgen der Pandemie hatten keinen bedeutenden Einfluss auf die Interpretation der Studie. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte SARS-CoV-2 am 11. März 2020 zur Pandemie, etwa vier Monate vor dem klinischen Stichtag dieser Studie. Als Reaktion auf die sich verändernden Umstände während der COVID-19-Pandemie wurden Studienmemoranden an die klinischen Studienzentren herausgegeben, um den Prüfärzten fortlaufende Anleitungen zur Durchführung der Studie zu geben, um die Sicherheit der Probanden zu schützen und die wissenschaftliche Integrität der Studie zu wahren. Diese Memoranden wurden auf der Grundlage der neuen Richtlinien verschiedener globaler Aufsichtsbehörden entwickelt. Wenn die Probanden keinen physischen Zugang zur Klinik am Standort haben, wurden die folgenden Anpassungen während der Studie gestattet, sofern dies durch lokale und andere geltende Vorschriften erlaubt ist. Besuche zur Sicherheitsbeurteilung, einschließlich Labortestbesuche, durften gegebenenfalls aus der Ferne durchgeführt werden. Darüber hinaus durften die Probanden die Häufigkeit der Studienbesuche vorübergehend verringern, wenn die Sicherheitsbeurteilungen per Ferndiagnose durchgeführt werden konnten. Tumorbeurteilungen durften je nach den örtlichen Gegebenheiten individuell in einer lokalen radiologischen Einrichtung durchgeführt werden, was selten (zweimal oder seltener) geschah. Die aus der Ferne gewonnenen Sicherheits- und Bildgebungsergebnisse wurden wie bei den vor Ort gewonnenen Daten dokumentiert. • Der direkte Versand des Studienmedikaments an den Probanden war mit Genehmigung des Sponsors erlaubt. Von März 2020 bis zum Cut-off der Daten erhielten etwa 70 Probanden das Studienmedikament direkt. • Alle Fälle von bestätigten oder vermuteten COVID-19-Infektionen sollten entweder als UE oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) verfolgt werden. Die Quelldatenverifizierung (Source-Data-Verifizierung, SDV) wurde zu 100 % erreicht, ohne dass eine Stratifizierung der Datenebenen oder Kompromisse bei der Methodik erforderlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		waren. Die Fernüberwachung wurde im Juni und Juli 2020 vor der Datenbanksperre durchgeführt, um eine SDV von 100 % zu ermöglichen, was den lokalen Vorschriften und Qualitätsstandards entspricht. Fehlende Studienbesuche waren in der Studie selten (< 2 %). Während der Studie wurden keine bestätigten Fälle von COVID-Infektionen gemeldet, und nur ein Verdachtsfall wurde bei einem Probanden mit viraler Lungenentzündung gemeldet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Eine histologisch bestätigte Diagnose eines MTC 2. Verfügbarkeit von Tumorgewebe zum Versand an das Zentrallabor nach vorheriger Bestimmung des RET-Mutationsstatus: a. Für Probanden ohne Nachweis einer RET- oder RAS-Mutation war eine aktuelle Tumorgewebeprobe (definiert als innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung entnommen) erforderlich. Das Gewebe sollte von einer progredienten Tumorstelle stammen, vorzugsweise von der zuletzt fortgeschrittenen metastasierten Stelle, wenn dies möglich war. Wenn eine aktuelle Tumorprobe nicht zur Verfügung stand, musste während des Screenings eine Tumorbiopsie entnommen werden. b. Probanden mit Dokumentation einer RET- oder RAS-Mutation, die im Tumorgewebe gefunden wurde, mussten keine aktuelle Tumorgewebeprobe einreichen; der Bericht, der die RET- oder RAS-Mutation des Probanden nachweist, musste jedoch vor der Randomisierung des Probanden vom Sponsor geprüft und genehmigt worden sein. c. Bei Probanden mit Dokumentation einer erblichen RET-Mutation (d. h. Pathologiebericht, der das Vorhandensein einer spezifischen RET-Mutation in einer Blutprobe nachweist) war eine Tumorprobe nicht erforderlich. Eine Überprüfung und Genehmigung des RET-Mutationsberichts durch den Sponsor war vor der Randomisierung des Probanden erforderlich. 3. Metastasiertes MTC, bestimmt vom Prüfarzt mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenscan, Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Scan oder Röntgenaufnahme innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung 4. Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1, bestimmt vom Prüfarzt gemäß mittels CT- oder MRT-Aufnahmen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. 5. Eine auf mittels geeigneter CT, MRT, PET-Scan, Knochenscan oder Röntgenaufnahme dokumentierte progressive Erkrankung (PD), bestimmt innerhalb von 4 Monaten vor der Randomisierung vom Prüfarzt gemäß RECIST 1.1 im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleich zu früheren Aufnahmen von vor 14 Monaten vor den aktuellen Aufnahmen a. Der PET-Scan könnte nur zur Feststellung der PD durch das Vorhandensein neuer Läsionen verwendet werden (nicht zur Dokumentation der Zunahme von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen). b. Knochenscan oder Röntgenaufnahmen können nur zur Feststellung der PD durch das Vorhandensein neuer Läsionen im Knochen verwendet werden (nicht zur Dokumentation der Zunahme von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen). 6. Wiedererlangung zum Ausgangswert oder Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, Version 4.0) ≤ Grad 1 von Toxizitäten im Zusammenhang mit früheren Behandlungen, es sei denn, die UE waren klinisch nicht signifikant und/oder stabil unter unterstützender Therapie. 7. Alter ≥ 18 Jahre am Tag der Einwilligung 8. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus ≤ 1 beim Screening 9. Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, basierend auf den folgenden Laborkriterien aus Untersuchungen, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wurden a. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500/mm^3 b. Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3 c. Hämoglobin ≥ 9 g/dL d. Bilirubin ≤ 1,5-fache über der Obergrenze des Normalwerts (ULN) (für Patienten mit Morbus Meulengracht, Bilirubin ≤ 3,0 mg/dL) e. Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) ≤ 3,0 × ULN f. Serumkreatinin ≤ 1,5 × ULN oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min (unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung: Kreatinin-Clearance (mL/min) = (140 – Alter) × Körpergewicht (kg) / (Serumkreatinin [mg/dL] × 72); bei Frauen mit 0,85 multiplizieren g. Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis ≤ 1 mg/mg (≤ 113,1 mg/mmol) oder 24-Stunden-Urin-Protein < 1 g h. Prothrombinzeit / Internationale Normalized Ratio (INR) oder partielle Thromboplastinzeit-Testergebnisse beim Screening ≤ 1,3 × ULN des Labors 10. Vermögen, die Anforderungen des Protokolls zu verstehen und einzuhalten, und Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung 11. Einverständnis von sexuell aktiven, gebärfähigen Probanden und ihrer Partner zur Nutzung von medizinisch akzeptierten Verhütungsmethoden (wie im Studien-Protokoll definiert) während der Studie sowie vier Monate nach Beendigung der Studienteilnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter dürfen zum Zeitpunkt des Screenings nicht schwanger sein. Frauen im gebärfähigen Alter wurden als prämenopausale Frauen definiert, die in der Lage sind, schwanger zu werden (d. h. Frauen, die in den letzten 12 Monaten irgendeinen Hinweis auf eine Menstruation hatten, mit Ausnahme derjenigen, die eine vorherige Hysterektomie hatten). Frauen, bei denen die Menstruation in den letzten 12 Monaten oder länger ausgeblieben ist, werden jedoch immer noch als Frauen im gebärfähigen Alter betrachtet, wenn die Amenorrhoe möglicherweise auf eine vorherige Chemotherapie, Antiöstrogene, Ovarialsuppression oder andere Gründe zurückzuführen sind. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorherige Behandlung mit Cabozantinib 2. Vorherige Behandlung mit einem niedermolekularen Kinaseinhibitor oder einer Hormontherapie (einschließlich Kinaseinhibitoren oder Hormonen in klinischen Studien) innerhalb von 28 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffs oder aktiver Metaboliten, je nachdem, was kürzer ist, vor der Randomisierung oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem Datum der geeigneten Aufnahmen, die zur Dokumentation der PD für die Eignung verwendet werden 3. Vorherige Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder antiangiogenetische Therapie) innerhalb von 28 Tage vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C) oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem Datum der geeigneten Aufnahmen, die zur Dokumentation der PD für die Eignung verwendet werden 4. Vorherige Behandlung mit weiteren Studienpräparaten innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem Datum der geeigneten Aufnahmen, die zur Dokumentation der PD für die Eignung verwendet werden 5. Strahlentherapie innerhalb von 28 Tagen (14 Tage bei Bestrahlung von Knochenmetastasen) oder Radionuklidbehandlung (z. B. I-131 oder Y-90) innerhalb von 42 Tagen (6 Wochen) vor der Randomisierung. Der Proband ist nicht teilnahmeberechtigt, wenn es klinisch relevante, anhaltende Komplikationen durch eine vorherige Strahlentherapie gibt. 6. Unbehandelte und/oder aktive (fortschreitende oder Antikonvulsiva oder Kortikosteroide zur symptomatischen Kontrolle erfordernde) Metastasen des zentralen Nervensystems, sofern die Bestrahlung nicht ≥ 28 Tage vor der Randomisierung abgeschlossen und der Patient ohne Kortikosteroide oder Antikonvulsiva-Behandlung für ≥ 10 Tage stabil ist 7. Gleichzeitige Antikoagulation in therapeutischen Dosen mit oralen Antikoagulantien (z. B. Warfarin, direkte Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren) oder Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopidogrel) Hinweis:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Niedrig dosiertes Aspirin zur Kardioprotektion (gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien), niedrig dosiertes Warfarin (<1 mg/Tag) und niedrig dosierte niedermolekulare Heparine (LMWH) sind erlaubt. Eine Antikoagulation mit therapeutischen Dosen von LMWH ist bei Probanden ohne radiologischen Nachweis einer Hirnmetastase erlaubt, die mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis LMWH einnahmen und bei denen keine Komplikationen aufgrund eines thromboembolischen Ereignisses oder des Antikoagulationsschemas auftraten. 8. Unkontrollierte, signifikante zwischenzeitliche oder kürzlich aufgetretene Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Erkrankungen: a. Kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich i. Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris oder schwere Herzrhythmusstörungen ii. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als anhaltender Blutdruck > 150 mmHg systolisch oder > 100 mmHg diastolisch trotz optimaler antihypertensiver Behandlung iii. Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacke [TIA]), Myokardinfarkt oder ein anderes ischämisches Ereignis innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung iv. Thromboembolisches Ereignis innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung b. Gastrointestinale Erkrankungen einschließlich solcher, die mit einem hohen Risiko für Perforation oder Fistelbildung verbunden sind i. Tumore, die in den Magen-Darm-Trakt eindringen, aktive peptische Ulkuskrankheit, entzündliche Darmerkrankungen, Divertikulitis, Cholezystitis, symptomatische Cholangitis oder Appendizitis, akute Pankreatitis oder akute Blockade des Bauchspeicheldrüsenganges oder des Hauptgallenganges oder des Magenausgangs ii. Abdominalfistel, gastrointestinale Perforation, Darmverschluss, intra-abdominaler Abszess innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung Hinweis: Eine vollständige Heilung musste vor der Randomisierung bestätigt werden, einschließlich des radiologischen Nachweises einer vollständigen Auflösung des abdominalen Abszesses c. Große chirurgische Eingriffe (z. B. offene Operationen im Brust- oder Bauchraum, Operationen mit Beteiligung der Eingeweide oder Entfernung einer großen Menge an Gewebe, Entfernung oder Biopsie einer Hirnmetastase) innerhalb von 2 Monaten vor der Randomisierung. Die vollständige Abheilung einer größeren Operation musste 1 Monat vor der Randomisierung erfolgt sein. Vollständige Abheilung von kleineren Operationen (z. B. einfache Ex-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zision, Kernbiopsie, Zahnextraktion) musste mindestens 7 Tage vor der Randomisierung eingetreten sein. Probanden mit klinisch relevanten Komplikationen aus früheren Operationen waren nicht teilnahmeberechtigt. d. Kavitierende pulmonale Läsion(en) oder endobronchiale Erkrankung e. Läsion, die in ein großes Blutgefäß eindringt (z. B. Lungenarterie, Aorta, Halsschlagader oder Vena cava) f. Klinisch signifikantes Blutungsrisiko, einschließlich der folgenden innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung: Hämaturie, Hämatemesis, Hämoptyse von > 0,5 Teelöffel (> 2,5 ml) rotem Blut oder andere Anzeichen, die auf eine pulmonale Blutung hinweisen, oder eine Vorgeschichte anderer signifikanter Blutungen, wenn diese nicht durch reversible externe Faktoren verursacht wurden g. Andere klinisch bedeutsame Erkrankungen wie: i. Aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erfordert, bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder bekannte Erkrankung im Zusammenhang mit dem erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) ii. Schwere nicht heilende Wunde/Geschwür/Knochenbruch iii. Malabsorptionssyndrom iv. Unkompensierte/symptomatische Hypothyreose v. Vorherige Transplantation von soliden Organen 9. Korrigiertes QT-Intervall berechnet nach der Fridericia-Formel (QTcF) > 500 ms innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Hinweis: Wenn das QTcF im ersten Elektrokardiogramm (EKG) > 500 ms war, sollten insgesamt drei EKGs durchgeführt werden. Wenn der Durchschnitt dieser drei aufeinanderfolgenden Ergebnisse für QTcF ≤ 500 ms war, erfüllte der Proband die Teilnahmebedingungen in dieser Hinsicht. 10. Unvermögen, mehrere Tabletten oder Kapseln zu schlucken. 11. Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen der Studienmedikation 12. Schwangerschaft oder Stillen 13. Diagnose einer anderen bösartigen Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung, mit Ausnahme von oberflächlichen Hauttumoren oder lokalisierten, oberflächlichen Tumoren, die als geheilt gelten und nicht mit einer systemischen Therapie behandelt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	45 Zentren in 14 Ländern darunter Kroatien, Frankreich, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Spanien, Schweden, Australien, Kanada, Israel, Russland und Südkorea
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention (Cabozantinib-Tabletten): 1 × täglich 60 mg Cabozantinib Tabletten + Placebo Kapseln oral Kontrolle (Cabozantinib-Kapseln): 1 × täglich 140 mg Cabozantinib Kapseln + Placebo Tabletten oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Dauer des progressionsfreien Überlebens Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Objektive Ansprechrate Sicherheitsendpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib, bewertet anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und Häufigkeit von Dosismodifikationen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Dies ist eine Nicht-Unterlegenheitsstudie und die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde unter Verwendung der Fraction-Retention-Methode gewählt, um 50 % des in der vorherigen Phase-3-Studie XL184-301 gezeigten Nutzens von Cabozantinib 140 mg gegenüber Placebo zu erhalten. In dieser Studie betrug die geschätzte Hazard Ratio für das PFS 0,28 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,19, 0,40). Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze basiert auf dem oberen 95%-KI und wird berechnet als: Nicht-Unterlegenheitsmarge = exp[ln(1/0,40)/2] = 1,58 Unter der Annahme eines Randomisierungsverhältnisses von 1:1, eines einseitigen α von 0,025 und einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,58 ist eine Stichprobengröße von 188 Probanden (94 Probanden in jedem Arm) erforderlich, um eine Power von 80 % für den Nachweis zu erbringen, dass das PFS in der 60-mg-Behandlungsgruppe dem der 140-mg-Behandlungsgruppe nicht unterlegen ist. Die Stichprobengröße kann auf bis zu 250 Probanden erhöht werden, wenn eine Überprüfung der sich häufenden PFS-Ereignisse darauf hindeutet, dass die für die ereignisgesteuerte Primäranalyse erforderliche Anzahl (150 Ereignisse) unter den ursprünglich aufgenommenen 188 Probanden (aufgrund von Zensierung) nicht erreicht wird. Power- und Stichprobengrößenschätzungen wurden mit der EAST-Software (Version 5.4) berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Interimanalyse geplant oder durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktive Spracherkennung/interaktives Web-Response-System (interactive voice recognition/interactive web response system, IVRS/IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	- Blockrandomisierung: zufällig permutierte Blöcke - Stratifizierung nach RET-M918T-Status (positiv, negativ, unbekannt) Dabei soll das Stratum mit unbekanntem RET-M918T-Status maximal 19 Probanden (etwa 10 % der Gesamtzahl der eingeschlossenen Probanden) enthalten und auf Probanden beschränkt sein, bei denen eine Tumorbiopsie zum Zweck der Einschreibung in die Studie durchgeführt wurde, die Sequenzierungsanalyse der Tumorprobe auf RET-Mutationsstatus jedoch fehlschlug, eine Ersatzprobe nicht verfügbar war und eine Wiederholungsbiopsie nicht durchführbar war. - Zuteilungsverhältnis innerhalb jedes Stratums 1:1 (60 mg Cabozantinib einmal täglich: 140 mg Cabozantinib einmal täglich)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte verdeckt über ein IVRS/IWRS System nachdem der Patient für geeignet befunden wurde.
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?	Wenn ein bestimmter Proband im Studienzentrum als geeignet eingestuft wurde, wird das IVRS/IWRS System verwendet, um den Probanden in die Studie einzuschreiben. Die teilnahmeberechtigten Probanden werden im Verhältnis 1:1 entweder in den Behandlungsarm mit Cabozantinib 60 mg oder in den Behandlungsarm mit Cabozantinib 140 mg randomisiert. Die Randomisierung sollte so zeitnah wie möglich zum geplanten Behandlungsbeginn erfolgen (d. h. innerhalb von 24 Stunden vor, wenn möglich, aber nicht mehr als 3 Tage). Probanden werden als in die Studie eingeschlossen definiert, wenn sie randomisiert werden. Probanden, die eine Einwilligung unterschreiben und gescreent werden (egal in welchem Ausmaß, einschließlich eines erneuten Screenings), aber nie randomisiert werden, gelten als permanente Screening-Versager.
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	Diese Studie war doppelverblindet. Die Behandlungszuordnung der Studie war den Probanden, den Prüfärzten, den Studienzentren, dem Sponsor und allen an der Studie beteiligten Auftragsforschungsinstituten unbekannt (mit Ausnahme derjenigen, die im Rahmen der behördlichen Sicherheitsberichterstattung und der Einreichungsprozesse, der IxRS-Verwaltung (IVRS/IWRS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	und der Verwaltung der Arzneimittelversorgung Zugang zur Behandlungszuordnung haben).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Tabletten bzw. -Kapseln wurden in gleicher Weise wie die aktive Substanz bereitgestellt, sie waren identisch hinsichtlich Farbe, Größe und Form (einschließlich Aufdruck auf den Kapseln).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Progressionsfreies Überleben (PFS): Ziel der Studie ist es, nachzuweisen, dass die Behandlung mit Cabozantinib in einer Dosierung von 60 mg der Behandlung mit Cabozantinib in einer Dosierung von 140 mg nicht unterlegen ist, was durch den Erhalt von 50 % des Behandlungseffekts von Cabozantinib in der Dosierung 140 mg, gemessen am PFS, definiert wir. Die primäre Wirksamkeitsanalyse ist ereignisbasiert und wird durchgeführt, wenn mindestens 150 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Einzelne fehlende oder unzureichende geplante Tumorbeurteilungen werden nicht berücksichtigt. Es werden keine fehlenden Werte imputiert. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige KI werden mit der Kaplan-Meier-Produktlimit-Methode geschätzt. Die stratifizierten und unstratifizierten p-Werte werden mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Die stratifizierte und unstratifizierte Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95%-KI werden mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren sind die, die für die Randomisierung verwendet wurden. Es wird auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen, wenn die obere grenze des 95%-KI für die HR (Cabozantinib 60 mg/140 mg) kleiner als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,58 ist. Um die Robustheit der primären Analyse des PFS nach BIRC zu demonstrieren, wurde eine zusätzliche primäre Analyse des PFS (bezeichnet als PFS-B1) basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes zur radiologischen Progression durchgeführt. Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Objektive Ansprechrate (ORR): Wenn die Nullhypothese für die primäre PFS-Analyse verworfen wird, dann wird die ORR zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einem unstratifizierten zweiseitigen Chi-Quadrat-Test auf einem Signifikanzniveau von 5 % verglichen. Wenn eine ausreichende Anzahl von Respondern beobachtet wird, wird eine stratifizierte Analyse unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt. Es werden Punktschätzungen der ORR für jeden Behandlungsarm, der Unterschied in der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen und die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt. Die Odds Ratio und ihre Konfidenzintervalle werden ebenfalls dargestellt. Die 95%-KI für den Punktschätzuer werden mit exakten Methoden berechnet. Die 95%-KI für den Unterschied in der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen und für das Odds Ratio werden mit asymptotischen Methoden berechnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Verträglichkeitsanalysen (Sicherheit) Alle Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle statistischen Vergleiche zwischen den beiden Behandlungsarmen sind als explorativ zu betrachten. Modifikationen der Studienbehandlung (Anpassungen und/oder Unterbrechungen) für Cabozantinib aufgrund von UE, sowie die Nichteinhaltung der Behandlung und Dosierungsfehler für Cabozantinib aus anderen Gründen als UEs wurden zusammengefasst. Das Ende des UE-Beobachtungszeitraums war definiert als der früheste der folgenden Zeitpunkte: 30 Tage nach dem Datum der Entscheidung, die Studienbehandlung dauerhaft abzubrechen, dem Datum des Todes, dem Datum der Rücknahme der Einwilligung, dem Datum des Datenabbruchs oder dem Datum des Lost-to-Follow-Up. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Eintrittsdatum bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in die Tabellen aufgenommen. Unerwünschte Ereignisse wurden als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend betrachtet, wenn der Prüfer feststellte, dass ein möglicher Zusammenhang mit der Studienbehandlung bestand. Für die Zusammenfassung der Sicherheitsdaten wurden die auf dem Fallberichtsformular (case report form, CRF) aufgezeichneten UE-Begriffe mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 auf die System Organ Class (SOC) und bevorzugte Begriffe abgebildet. Der Schweregrad des UEs wurde vom Prüfarzt unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 bewertet. Der Prüfarzt beurteilte jedes Ereignis als nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängend oder in Zusammenhang stehend. Für jeden Behandlungsarm wurden die Häufigkeit und der Prozentsatz der Probanden mit UE für die Gesamthäufigkeit nach SOC und bevorzugtem Begriff oder nur nach bevorzugtem Begriff für die folgenden Punkte tabellarisch erfasst: Alle UEs, mit Studienbehandlung zusammenhängende UE, UE, die zu einer Dosisreduktion der Studienbehandlung, einer Dosisunterbrechung, einer Dosisänderung (Unterbrechung oder Reduktion) oder einem Abbruch der Studienbehandlung führten; behandlungsbedingte SUEs und mit Studienbehandlung zusammenhängende SUE wurden auf ähnliche Weise zusammengefasst. Unerwünschte Ereignisse und Studienbehandlung zusammenhängende UE mit einem Schweregrad von Grad 3 oder 4 wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst. Diese Zusammenfassungen wurden für UE des Grades 4 wiederholt. Die Ereignisse wurden nach dem höchsten berichteten CTCAE-Schweregrad für jeden Probanden zusammengefasst. Auf jeder Ebene der Zusammenfassung wurde ein Proband nur einmal gezählt (d. h. mehrere Episoden von Ereignissen mit demselben bevorzugten Begriff oder derselben SOC wurden nur einmal pro

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Proband gezählt). Datenauflistungen wurden für alle UE, Grad 5 UE und SUEs mit Ausnahme des Todes bereitgestellt. Ereignisse, von denen bekannt ist, dass sie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren oder VEGF-Signalweg-Hemmung assoziiert sind, die potenziell schwerwiegende Folgen haben oder für die eine fortlaufende Routineüberwachung erforderlich ist, wurden verfolgt (ETM). Dazu gehören gastrointestinale Perforation, Fistel, Abszess – alle, intraabdominaler und Beckenabszess, Blutungen ≥ Grad 3, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs), venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse (VTEs), Wundkomplikationen, Hypertonie, Osteonekrose, PPE, Proteinurie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Diarrhö und QT-Verlängerung. Zusätzlich wurden ausgewählte medizinisch wichtige Ereignisse von Interesse bewertet, indem ihre Häufigkeit und ihr Schweregrad zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen wurden. Dazu gehören nicht-gastrointestinale Perforation, orale Mukositis/Stomatitis, Hepatotoxizität, Nierenversagen und sekundäre Malignome. Unter der Behandlung auftretende Laboranomalien (d. h. mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Ende des UE-Beobachtungszeitraums) wurden zusammengefasst. Quantitative Laborparameter, die in CTCAE v4.0 enthalten sind, wurden nach diesen Kriterien systematisch eingestuft. Für die Laktatdehydrogenase und das Urinprotein/Kreatinin-Verhältnis wurden vom Sponsor definierte Grade vergeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen waren Subgruppenanalysen geplant: • RET M918T Mutationsstatus bei Randomisierung gemäß IxRS (positiv, negativ, unbekannt) • RET M918T Mutationsstatus bei Randomisierung gemäß CRF (positiv, negativ, unbekannt) • Alterskategorie 1 (< 65, ≥ 65 Jahre) • Alterskategorie 2 (< 45, 45 bis < 65, 65 bis < 75, 75 bis < 85, ≥ 85 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft (weiß, nicht-weiß, nicht berichtet) • ECOG Status (0, 1) • Geographische Region (Europa, Rest der Welt) • Vorangegangene systemische nicht-Strahlen Anti-Krebs-Behandlung (ja, nein) für MTC • Anzahl der vorangegangenen systemischen nicht-Strahlen-Anti-Krebs-Therapie für MTC (0,1,2, ≥ 3) • Vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-195

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 247 - Intervention (Cabozantinib-Tabletten): n = 123 - Kontrolle (Cabozantinib Kapseln): n = 124 b) Behandelte Patienten (Sicherheits-Population): N = 247 - Intervention (Cabozantinib-Tabletten): n = 123 - Kontrolle (Cabozantinib Kapseln): n = 124 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 247 - Intervention (Cabozantinib-Tabletten): n = 123 - Kontrolle (Cabozantinib Kapseln): n = 124

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Gründe für die Beendigung der Therapie**
		Intervention (Cabozantinib-Tabletten)
		- Unerwünschtes Ereignis: n = 27
		  - im Zusammenhang mit der Studienbehandlung: n = 17
		  - ohne Zusammenhang mit der Studienbehandlung: n = 10
		- Fortschreiten der Erkrankung: n = 43
		- Klinische Verschlechterung: n = 13
		- Protokollverletzung: n = 0
		- Entscheidung des Prüfarztes: n = 3
		- Wunsch des Patienten: n = 1
		Kontrolle (Cabozantinib-Kapseln)
		- Unerwünschtes Ereignis: n = 44
		  - im Zusammenhang mit der Studienbehandlung: n = 34
		  - ohne Zusammenhang mit der Studienbehandlung: n = 10
		- Fortschreiten der Erkrankung: n = 26
		- Klinische Verschlechterung: n = 10
		- Protokollverletzung: n = 1
		- Entscheidung des Prüfarztes: n = 0
		- Wunsch des Patienten: n = 2
		
		Gründe für die fehlende radiologische Nachuntersuchung
		Intervention (Cabozantinib-Tabletten)
		- Tod: n = 20
		- Keine Nachuntersuchung (lost-to-follow-up): n = 1
		- Abgeschlossen: n = 31
		- Unerwünschtes Ereignis: n = 8
		- Wunsch des Patienten: n = 1
		- Andere: n = 20
		- Fehlende/noch nicht erhaltene Daten: n = 2
		Kontrolle (Cabozantinib-Kapseln)
		- Tod: n = 22
		- Keine Nachuntersuchung (lost-to-follow-up): n = 1

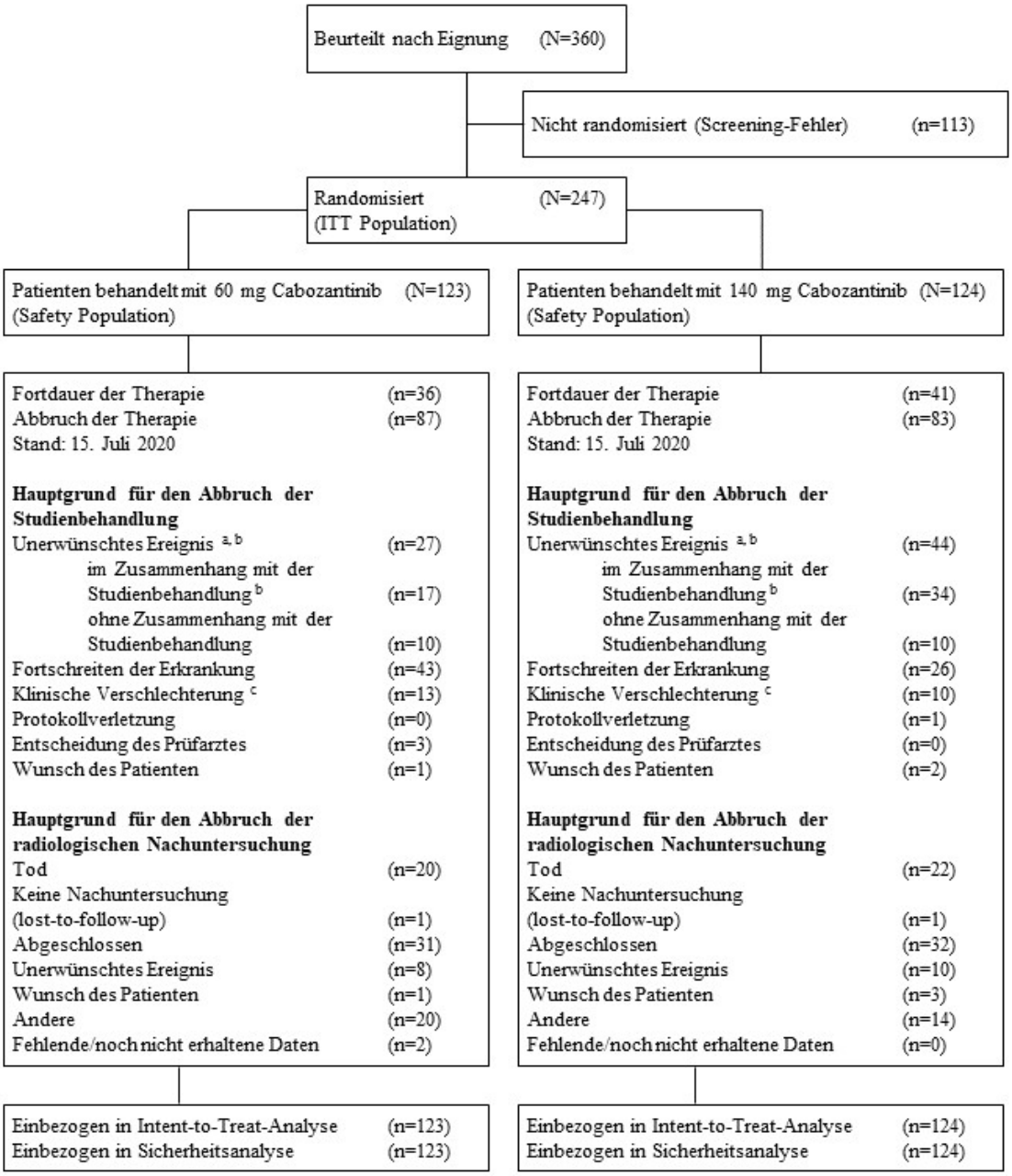
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Abgeschlossen: n = 32 - Unerwünschtes Ereignis: n = 10 - Wunsch des Patienten: n = 3 - Andere: n = 14 - Fehlende/noch nicht erhaltene Daten: n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Rekrutierung: 25. Februar 2015 Screening-Phase: 28 Tage Behandlungs-Phase: Einnahme der verblindeten Prüfmedikation einmal täglich oral bis ein im Protokoll festgelegter Grund für die Beendigung der Behandlung vorlag Nachbeobachtung: 30 (+ 14) Tage nach dem Datum der Entscheidung, die Studienbehandlung abzubrechen; alle 12 Wochen (± 15 Tage) bis die Bestimmung des endgültigen PFS-Status
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ATEs: Arterielle thromboembolische Ereignisse; BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (Blinded independent radiology committee); CEA: Carzinoembryonales Antigen; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRF: Case report form; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTN: Calcitonin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; ETM: Zu überwachende Ereignisse (Events to monitor); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention to treat; IVRS: Interaktive Spracherkennung (Interactive voice recognition); IWRS: Interaktives Web-Response-System (Interactive web response system); IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; LMWH: Niedermolekulares Heparine; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRI: Magnetic resonance imaging; MRT: Magnetresonanztomographie; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progressive Erkrankung; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PPE: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom; QTcF: QT-Intervalls nach Fridericia; RAS: Rat sarcoma; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response evaluation criteria in solid tumors); RET: Rearranged during Transfection; SDV: Source-Data-Verifizierung; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalwerts; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor); VTEs: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse; WHO: World Health Organization

Quellen: Exelixis, Inc. 2021

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



a Ausschließlich Ereignisse aufgrund von Krankheitsprogression
b Zwei Probanden (einer in jedem Arm) wurden mit Nicht-PD-UE (unabhängig von der Kausalität) zusammengefasst, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten. In diesem Flow-Chart wurden sie jedoch nicht berücksichtigt, da diese beiden Probanden die Studienbehandlung aufgrund einer UE nach dem Stichtag für diesen Bericht abbrachen.
c Klinische Verschlechterung umfasst UE oder SUE im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung

Abbildung 4-195: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie EXAMINER (XL184-401)
Quelle: Exelixis, Inc. 2021

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 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXAM (XL184-301)

Studie: EXAM-Studie (XL184-301)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
XL184-301 Clinical Study Report (Exelixis Inc 2012a)	CSR
XL184-301 CSR Addendum 2 (Exelixis Inc 2015b)	CSR Add2

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 EXAM (XL184-301) ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie. (CSR)

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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Patienten wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (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 niedrig eingestuft.

Endpunkt: <u>Progressionsfreies Überleben</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 niedrig eingestuft.

Endpunkt: MDASI-THY-Symptomskalen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Basis der ITT Population. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

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 und aufgrund der starken Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen den beiden Armen wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Basis der ITT Population. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

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 und aufgrund der starken Unterschiede bei den Rücklaufquoten zwischen den beiden Armen 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 EXAM (XL184-301) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (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:

Während der Behandlung mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patienten-individuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

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.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXAMINER (XL184-401)

Studie: EXAMINER-Studie (XL184-401)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
XL184-401 Clinical Study Report (Exelixis, Inc. 2021)	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 EXAMINER (XL184-401) ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie. (CSR)

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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAMINER (XL184-401) ist eine doppelblinde Studie. Patienten wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAMINER (XL184-401) ist eine doppelblinde Studie. Behandelnde und weiterbehandelnde Personen wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAMINER (XL184-401) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib (Kapseln bzw. Tabletten) und das zugehörige Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (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:

Dieser Endpunkt war nicht a priori definiert.

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 niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAMINER (XL184-401) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib (Kapseln bzw. Tabletten) und das zugehörige Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (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 niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXAMINER (XL184-401) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib (Kapseln bzw. Tabletten) und das zugehörige Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (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 niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: