

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Cabozantinib

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Hintergrund	10
1 Fragestellung	11
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	12
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	12
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	12
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität.....	19
2.3.3 Lebensqualität	22
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	25
2.4 Statistische Methoden	26
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	29
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	29
3.2 Mortalität	38
3.3 Morbidität	42
3.4 Lebensqualität	43
3.5 Sicherheit.....	44
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	54
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cabozantinib.....	54
4.2 Design und Methodik der Studie	55
4.3 Mortalität	56
4.4 Morbidität	57
4.5 Lebensqualität	58
4.6 Sicherheit.....	58
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	62
Referenzen	65
Anhang	67
A1. Aufbau und Design der Studie XL184-401 (EXAMINER)	67
A2. Endpunkte.....	75
A2.1 Mortalität.....	75
A2.2 Sicherheit	76

A2.3 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	78
A2.4 Statistische Methoden.....	78
A2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	79
A3. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	80
A3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	80
A3.2 Mortalität.....	86
A3.3 Morbidität.....	86
A3.4 Lebensqualität.....	86
A3.5 Sicherheit	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	12
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie XL184-301 (EXAM)	12
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention	17
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung für die Studie XL184-301 (EXAM)	18
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie XL184-301 (EXAM)	25
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der Studie XL184-301 (EXAM)	27
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie XL184-301 (EXAM)	27
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014	29
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)	31
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)	34
Tabelle 11:	Begleitmedikation ab mind. 10 % in einem Behandlungsarm in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. Juni 2012 (Sicherheitspopulation)	36
Tabelle 12:	Folgetherapien in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)	37
Tabelle 13:	Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)	38
Tabelle 14:	Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)	41
Tabelle 15:	Rücklaufquoten für die Symptomskalen des MDASI-THY in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 15. Dezember 2011, gemäß Modul 4 (ITT-Population)	42
Tabelle 16:	Rücklaufquoten für die Lebensqualitätsskala des MDASI-THY in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 15. Dezember 2011, gemäß Modul 4 (ITT-Population)	43
Tabelle 17:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Studiendauer der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)	44
Tabelle 18:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)	45
Tabelle 19:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)	49
Tabelle 20:	Schwere UE CTCAE-Grad 3 und 4 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, aus den Studienunterlagen (Sicherheitspopulation)	50

Tabelle 21: UE, die zum Therapieabbruch führen mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation).....	51
Tabelle 22: UE von besonderem Interesse in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation).....	53
Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Studie XL184-301 (EXAM) für den finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28. August 2014) .	62
Tabelle 24: Charakterisierung der Studie XL184-401 (EXAMINER)	67
Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention	74
Tabelle 26: Zusammenfassung der Endpunktbewertung für die Studie XL184-401 (EXAMINER)	75
Tabelle 27: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte der Studie XL184-401 (EXAMINER)	78
Tabelle 28: Verzerrungspotential der Studie XL184-401 (EXAMINER)	79
Tabelle 29: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie XL184-401 (EXAMINER)	79
Tabelle 30: Allgemeine Angaben der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020	80
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation für die Studie XL184-401 (EXAMINER) ..	81
Tabelle 32: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	83
Tabelle 33: Begleitmedikation mit Inzidenz $\geq 20\%$ der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	85
Tabelle 34: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (ITT-Population)	86
Tabelle 35: Ergebnisse für die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS) für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (ITT-Population)	86
Tabelle 36: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, aus Modul 4 (Sicherheitspopulation)	87
Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, aus den Studienunterlagen (Sicherheitspopulation)	87
Tabelle 38: Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	88
Tabelle 39: UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	89
Tabelle 40: Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation)	91

Tabelle 41: SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	93
Tabelle 42: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	94
Tabelle 43: Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation)	95
Tabelle 44: UE, die zu einem Therapieabbruch führten mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	95
Tabelle 45: UE von besonderem Interesse ab einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	96
Tabelle 46: Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): UE von besonderem Interesse in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)	97

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Überlebenszeit-Analyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in Monaten
der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population) . 39
- Abbildung 2: Forest-Plots zu a priori und post hoc definierten Subgruppenanalyse für
den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie XL184-301 (EXAM);
Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)..... 40

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse Events of Special Interest
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BIRC	Blinded Central Imaging Review Committee
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETM	Ereignisse zum Überwachen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Review-Komitee
ITT	Intention-to-Treat
IxRS	Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAS	Rat sarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabozantinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cabozantinib in seiner Sitzung am 28. September 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juli 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Cabozantinib (COMETRIQ®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC).

In seiner Sitzung am 22 Januar 2015 hat der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses zu Cabozantinib bis zum 1. Juni 2018 befristet [14]. Die ursprünglich bis zum 1. Juni 2018 befristete Geltungsdauer wurde auf Antrag des pU mit Beschluss vom 18. Januar 2018 bis zum 1. Januar 2020 [13] und mit Beschluss vom 6. Juni 2019 bis zum 1. November 2020 [12] sowie mit dem Beschluss vom 1. Oktober 2020 bis zum 1. Juli 2021 [11] verlängert.

Der Beschluss wurde befristet, da der pU verpflichtet ist der European Medicines Agency (EMA) zusätzliche Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Wirkstoffs vorzulegen. „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL184-401 (EXAMINER), in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS-Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden.“ [14]

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff Cabozantinib				
EXAM (XL184-301) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
EXAMINER (XL184-401)	Ja	Ja	Ja ²⁾	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [2].

²⁾ Die Studie wird in der Nutzenbewertung ergänzend aufgenommen und im Anhang dargestellt. Gemäß Befristungsaufgaben sollte auf Grundlage des EPAR [2] Daten der Studie XL184-401 (EXAMINER) zu Dosierung und RET- und RAS-Mutationsstatus vorgelegt werden. Es werden in der Studie zwei unterschiedliche Dosierungen des gleichen Wirkstoffs in einem Nicht-Unterlegenheits-Design miteinander verglichen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Ein indirekter adjustierter Vergleich liegt ebenfalls nicht vor.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat sarcoma; RET: Rearranged during Transfection.

Zur Nutzenbewertung für Cabozantinib herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Cabozantinib [16,17]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie XL184-301 (EXAM) [3,4,5,6,7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie XL184-401 (EXAMINER) [8,9,10]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Cabozantinib basieren auf der Zulassungsstudie XL184-301 (EXAM). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie XL184-301 (EXAM)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Bei Studie XL184-301 handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib und Placebo randomisiert wurden. Die Randomisierung wurde nach Alter (≤ 65 ; > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem TKI (ja; nein) stratifiziert. Die Studie blieb verblindet bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts. Primäres Ziel der Studie war, das progressionsfreie Überleben zwischen Cabozantinib und Placebo bei Teilnehmenden mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom zu vergleichen.

Charakteris- tikum	Beschreibung
	Teilnehmende, die Placebo erhielten, durften während der Progression der Krankheit nicht zu einer Cabozantinib-Behandlung wechseln; nach festgestellter Progression konnten die Patientinnen und Patienten nach Entblindung auf eine adäquate andere Therapie, aber nicht auf Cabozantinib, umgestellt werden. Die Studie ist abgeschlossen. <u>Studienphasen</u> • Screening-Phase: innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: 4-wöchige Behandlungszyklen, bis eine Krankheitsprogression oder nicht akzeptable Toxizität festgestellt wurde. Es wurde alle 12 Wochen eine radiologische Beurteilung des Tumors zur Feststellung einer Progression durchgeführt. • Teilnehmende, die weiterhin mit der Studienmedikation behandelt werden sollten, konnten gemäß Amendment 4 in die Erhaltungsphase übergehen, in der sie die Studienmedikation erhielten, bis eins der Protokoll-definierten Abbruchkriterien eintraf. • Nachbeobachtungsphase. Beginn 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Es wurden alle 12 Wochen Informationen, wie z. B. zum Überlebensstatus, im Rahmen der Nachbeobachtung erhoben. Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens wurde solange durchgeführt, bis die notwendige Anzahl von Ereignissen für die Analyse des Gesamtüberlebens erreicht wurde (217 Todesfälle). <u>Besonderheiten</u> Das Tumoransprechen und die Krankheitsprogression wurden im Rahmen der Primäranalysen zu den bildgebenden Studienendpunkten durch das verblindete IRC bewertet (2 unabhängige Radiologen, die gemäß mRECIST bewerten, unter Hinzuziehung eines 3. Radiologen, falls notwendig). Entblindung der gesamten Studie mit Amendment 3 (16. November 2011): Nach der Analyse des primären Endpunkts („Progressionsfreies Überleben“, Datenschnitt 6. April 2011) wurde die Studie für ärztliches Prüfpersonal sowie Patientinnen und Patienten entblindet. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe die Studienmedikation auch vor Erreichen einer Progression abbrechen und eine Anschlusstherapie gegen die Krebserkrankung beginnen konnten (jedoch nicht mit Cabozantinib). <u>Wesentliche Gründe für Abbruch der Studienmedikation: u. a.</u> • UE oder fortbestehende Erkrankung, die gemäß ärztlichem Prüfpersonal den Abbruch der Studie rechtfertigen. • Krankheitsprogress gemäß mRECIST, beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal (dies sollte nur auf Grundlage eindeutiger Hinweise auf eine Krankheitsprogression erfolgen) - o Nach Amendment 4 kann die Behandlung mit Cabozantinib nach einer radiologisch festgestellten Progression fortgesetzt werden, solange das ärztliche Prüfpersonal und der Sponsor übereinstimmen, dass die Probandin / der Proband weiterhin einen klinischen Nutzen aus der Studienbehandlung zieht und dass ein potentieller Nutzen der Fortsetzung der Studienbehandlung das potentielle Risiko überwiegt. - o Bei Teilnehmenden wurde während der Erhaltungsphase eine radiologische Beurteilung einer Krankheitsprogression durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß aktuellem Behandlungsstandard bestimmt. • Notwendigkeit einer Behandlung mit einem Prüfpräparat oder anderem Anti-Krebs-Präparat, das gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt ist.

Charakteristikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien - Histologisch bestätigte Diagnose eines nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Erkrankung ist messbar oder nicht messbar gemäß mRECIST. - Alter ≥ 18 Jahre. - Eine beim Screening mittels CT, MRT, Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen dokumentierte progressive Erkrankung gemäß mRECIST im Vergleich zu einer in den letzten 14 Monaten gemachten Bildgebung. - ECOG-Status ≤ 2. - Wiedererlangung eines CTCAE-Grads ≤ 1 infolge klinisch signifikanter UE aufgrund einer Behandlung mit Antineoplastika, Prüfmedikation oder anderen Medikamenten, die vor der Randomisierung verabreicht wurden. - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$, Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$, Bilirubin $\leq 1,5$-fach über ULN (nicht zutreffend bei Personen mit Morbus Meulengracht), Serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$, ALT und AST $\leq 2,5$-fach über ULN. - Keine weitere Diagnose eines bösartigen Tumors (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs, Zervixkarzinom in situ oder bösartige Tumore, die ≥ 2 Jahre zuvor diagnostiziert wurden) sowie keine derzeitige Evidenz auf bösartige Tumore (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ). Ausschlusskriterien - Behandlung mit Cabozantinib. - Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder Anti-angiogenetische Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (von 6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C). - Bestrahlung von $\geq 25 \%$ des Knochenmarks. - Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern die Bestrahlung nicht ≥ 4 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen wurde und die Patientin / der Patient nicht ohne Steroide und ohne eine antikonvulsive Therapie ≥ 10 Tage lang stabil ist. - Kürzlich aufgetretene klinisch signifikante Hämatemesis oder vor kurzem aufgetretene Hämoptysis von $> 2,5 \text{ ml}$ Blut oder weitere Anzeichen einer pulmonalen Hämorrhagie oder endobronchialen Läsion. - Schwerwiegende zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung: - Hypertonie trotz optimaler Behandlung (2 oder mehr beim Screening durchgeführte Blutdruckmessungen $> 140 \text{ mmHg}$ systolisch o. $> 90 \text{ mmHg}$ diastolisch). - Unverheilte Operationswunden. - Herzrhythmusstörungen. - Bekannte Vergangenheit einer ernsten Erkrankung, wie symptomatische Herzinsuffizienz, oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 3 Monate, Myokardinfarkt, Apoplex oder transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 6 Monate. - Aktive Infektion, die einer systemischen Therapie bedarf.
Intervention und Zahl der Patienten	Cabozantinib 175 mg tgl. (äquivalent: 140 mg freie Base) tgl.: N = 219 Placebo: N = 111
Ort und Zeitraum der Durchführung	Ort der Durchführung 90 Studienzentren in 23 Ländern in: Europa, Nordamerika, Naher Osten, Südamerika und Asien. Einschluss erste Person: 10. September 2008 Einschluss letzte Person: k. A. Beginn Erhaltungsphase: 1. Dezember 2014 Studienende: gemäß Modul 4 09/2020¹⁾

Charakteristikum	Beschreibung
	Datenschnitte • „Progressionsfreies Überleben“: 6. April 2011 (Studienbericht: 9. Mai 2012). • „Gesamtüberleben“ – Interimsanalyse: 15. Juni 2011 (Studienbericht: 9. Mai 2012). • „Gesamtüberleben“ – Administrative Analyse: 15. Juni 2012 (Sicherheitsaddendum: 20. September 2012). • „Sicherheit“: 31. Dezember 2011 (Sicherheitsaddendum: 20. September 2012). • „Gesamtüberleben“ und „Sicherheit“: 28. August 2014 (finaler Datenschnitt für für das Gesamtüberleben; Studienbericht-Addendum 2: 30. März 2015). Studie war zu diesem Zeitpunkt noch laufend und ging in die Erhaltungsphase am 1. Dezember 2014 über.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Dauer des progressionsfreien Überlebens. Sekundäre Endpunkte • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrare bei Personen 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 • Sicherheit Explorative Endpunkte Änderung des Wertes im MDASI-THY-Score
Subgruppenanalysen	Subgruppenauswertung gemäß SAP a priori definiert für Wirksamkeitsendpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Gesamtüberleben“ und „Objektive Ansprechrare“: • Alter (≤ 45; > 45 bis ≤ 65; > 65 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß; andere) • ECOG-Status (0; ≥ 1) • Vorherige TKI-Behandlung (ja; nein; unbekannt) • Geographische Region (Europa; Nordamerika; Rest der Welt) • RET-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt) • Ansprechen auf vorangegangene Therapien (CR/PR; SD; PD; unbekannt) • Vorangegangene Anti-Krebs-Behandlung für MTC (keine; eine; ≥ 2) • Vorangegangene Strahlentherapie (ja; nein) • Knochenmetastasen zur Baseline-Untersuchung durch IRC bestimmt (nur Knochenmetastasen; Knochen- und Weichteilmetastasen; keine Knochenmetastasen) Subgruppenauswertung post hoc im CSR beschrieben für „Progressionsfreies Überleben“, „Gesamtüberleben“ und „Objektive Ansprechrare“: • MTC-Form (hereditär; sporadisch; unbekannt) • RET-M918T-Mutationsstatus in der Subgruppe sporadisches MTC (positiv; negativ; unbekannt) Weitere Auswertungen: Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose (lokal-fortgeschritten; metastasiert)

¹⁾ Gemäß Modul 4 und clinicaltrials.gov.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CEA: Carcino-embryonisches Antigen; CR: Komplettes Ansprechen; CSR: Clinical Study Report; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTN: Calcitonin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; k. A.: keine Angabe; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; MRT: Magnetresonanztomographie; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabile Erkrankung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalwerts.

Protokollamendments

Es existieren insgesamt 4 Protokollamendments. (Amendment 1.0: 11. Juni 2008, Amendment 2.0: 24. September 2010; Amendment 3.0: 16. November 2011; Amendment 4.0: 28. März 2014). Im Folgenden werden nur die wesentlichen Änderungen ab Einschluss der 1. Person (10. September 2008) ab Amendment 2 vorgestellt.

Amendment 2.0 (24. September 2010)

Die Krankheitsprogression konnte beim Screening anstatt von einem verblindeten Radiologen auch durch das ärztliche Prüfpersonal des unabhängigen Review-Komitees (IRC) beurteilt werden.

Während der Vorbehandlungsphase waren Laborergebnisse von lokalen Laboren erlaubt, solange ein individueller Test beim zentralen Labor nicht verfügbar war.

Amendment 3.0 (16. November 2011)

Nach der Analyse des primären Endpunkts („Progressionsfreies Überleben“) konnte die Studie entblindet werden. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass Personen, die auf Placebo randomisiert wurden, die Möglichkeit hatten, die Studienmedikation abzubrechen und eine anschließende Therapie mit einer anderen Anti-Krebs-Medikation zu beginnen. Teilnehmende des Placebo-Behandlungsarms konnten kein Cabozantinib erhalten. Personen, die Cabozantinib erhielten, wurden weiterhin damit behandelt. Alle Patientinnen und Patienten wurden weiterhin, wie im Studienprotokoll vorgesehen, untersucht.

Amendment 4.0 (28. März 2014)

Mit Amendment 4.0 wurde 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.

Zusätzlich waren die folgenden Datenerhebungen bzw. Visiten mit dieser Protokolländerung nicht mehr erforderlich:

- Patientenberichtete Endpunkte (MDASI-THY).
- Gabe der Studienmedikation in der Klinik.
- Erhebungen zu den Studienvisiten nach Gabe der Studienmedikation, wie Erfassung von Vitalparametern, unerwünschten Ereignissen (UE) und Begleitmedikation.
- Radiographische Tumorbeurteilung nach Abbruch der Behandlung.
- Laboruntersuchungen (Calcitonin, karzinoembryonales 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 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) erfolgt mindestens einmal alle 6 Monate (+/- 14 Tage).

Sofern seitens des pU ausreichende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorlagen, konnten Studienteilnehmende in die Erhaltungsphase eintreten. Während der Erhaltungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten weiterhin die Studienmedikation, solange keine protokolldefinierten Abbruchkriterien erfüllt waren. Es waren periodische Untersuchungen zur Sicherheit (inklusive

lokaler Labortests) und Tumoruntersuchungen vorgesehen. Die Art und Häufigkeit dieser Untersuchungen sollte nach Therapiestandard erfolgen. Es sollten mit Beginn der Erhaltungsphase keine Daten in die klinische Datenbank eingegeben werden. Als Sicherheitsuntersuchungen wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UE (UE und SUE), die zum Therapieabbruch mit Cabozantinib bzw. zu einer Dosisanpassung führen, genannt. Während der Nachbehandlungsphase war für Patientinnen und Patienten, die die Behandlung nicht wegen einer Krankheitsprogression oder eines Widerrufs der Einwilligung abbrechen, keine Tumorbewertung nach Behandlungsabbruch mehr erforderlich. Außerdem wurden nach der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens die Studienteilnehmenden nach Abbruch der Behandlung nicht mehr bezüglich des Überlebens nachverfolgt. Weitere Angaben zur Studie bis Studienende (gemäß Modul 4 September 2020), konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
Cabozantinib 175 mg (L-Malat; entsprechend 140 mg freier Base)¹⁾ <u>Formulierung:</u> Kapseln mit 20 mg oder 80 mg freier Base zur oralen Einnahme <u>Anwendung:</u> Einmal täglich (zusätzlich zu erlaubter Begleittherapie) Dosisaussetzung bzw.-anpassung und Abbruch der Studienmedikation Bei Dosisreduzierungen galten folgende Definitionen: Erste Dosis-mengenreduktion: von 175 mg/Tag auf 125 mg/Tag Cabozantinib oder Placebo; zweite Dosis-mengenreduktion: von 125 mg/Tag auf 75 mg/Tag Cabozantinib oder Placebo. Die Behandlung wurde ausgesetzt, wenn eine nicht akzeptable Toxizität auftrat, die wie folgt definiert war: • Unverträgliche Grad-2-Toxizität, die nicht angemessen kontrolliert werden konnte. • $\geq$ Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (inkl. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall trotz optimaler Behandlung). • Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis > 2 • Grad 4 hämatologische Toxizität Trat eine o. g. nicht akzeptable Toxizität auf, wurde nach der Behandlungsunterbrechung wie folgt fortgesetzt bzw. abgebrochen: • Innerhalb von 6 Wochen trat keine Erholung ein (Toxizität steht im Zusammenhang mit der Studienmedikation): Abbruch der Studienmedikation. • Innerhalb von 6 Wochen trat eine Erholung ein (Toxizität steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation): Wiederbeginn der Studienmedikation mit protokollspezifizierter reduzierter Dosis (125 mg bei erster Dosisreduktion, 75 mg bei zweiter Dosisreduktion) mit möglicher nachfolgender Re-Eskalation zur Ausgangsdosis nach ärztlichem Ermessen). Bei Unverträglichkeit von 75 mg wird die Behandlung abgebrochen. • Innerhalb von 6 Wochen trat eine Erholung ein (Toxizität steht nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation): Wiederbeginn der Studienmedikation ohne Änderung der Dosis.	Placebo <u>Formulierung:</u> Kapseln zur oralen Einnahme; identisch im Aussehen zu Cabozantinib <u>Anwendung:</u> Einmal täglich (zusätzlich zu erlaubter Begleittherapie)

Intervention	Kontrolle
Nicht erlaubte Begleitmedikation Andere Prüfpräparate.	
Chemotherapie, Radiotherapie und unterstützende Behandlung Alternative Anti-Krebs-Therapien sollten nicht eingeleitet werden bis eine Krankheitsprogression gemäß mRECIST auftrat und die Studienmedikation abgebrochen wurde. Insofern eine zusätzliche systemische Anti-Krebs-Therapie erforderlich war, wurde die Studienmedikation abgebrochen. Lokale Interventionen (inkl. Strahlentherapie) sollten nicht durchgeführt werden, außer sie waren medizinisch unvermeidbar. Personen, die eine lokale Intervention erhalten hatten, konnten nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals mit der Studienmedikation weiterbehandelt werden.	
Erlaubte Begleitmedikation • Antiemetika und Antidiarrhoika konnten nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation und bei Symptomen (aber auch prophylaktisch) gegeben werden. • Koloniestimulierende Faktoren (z. B. Erythropoetin- oder Granulozyten-stimulierende Faktoren) und Schmerzmedikamente konnten gegeben werden.	

Abkürzungen: mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung für die Studie XL184-301 (EXAM)

Studie XL184-301 (EXAM) Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ¹⁾	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
MDASI-THY – Symptomskalen ³⁾	Morbidität	Ja	Ja
MDASI-THY – Lebensqualitätsskala ⁴⁾	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt: Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression bestimmt nach mRECIST oder Tod jeglicher Ursache.

²⁾ Der Endpunkt wird aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht dargestellt. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf einer rein morphologischen Beurteilung durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant.

³⁾ Symptomskalen: Fragen 1 bis 19 des MDASI-THY.

⁴⁾ Lebensqualitätsskalen: Fragen 20 bis 25 des MDASI-THY.

Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.

Zensiert wurden alle Patientinnen und Patienten, die die Studie beendet und zum letzten Erhebungszeitpunkt (finaler Datenschnitt für die Analyse zum Gesamtüberleben zum Erreichen von 218 Ereignissen: 28. August 2014) noch gelebt hatten. Patientinnen und 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:

$$(\text{Datum des Todes oder der Zensierung} - \text{Datum der Randomisierung}) + 1$$

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung und die Analyse des Gesamtüberlebens werden als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Therapieziel „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist definiert als die Zeit (in Wochen) von Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression, bewertet anhand mRECIST durch ein IRC oder durch das ärztliche Prüfpersonal, oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat). Falls ein Ansprechen festgestellt wurde, so wurde eine erneute Beurteilung zur Bestätigung ca. 30 Tage später (aber nicht früher als 4 Wochen) durchgeführt.

Für alle Patientinnen und Patienten wurden die Tumoren routinemäßig in den Prüfzentren beurteilt: Die Tumoren wurden zum Screeningzeitraum durch ein Knochenszintigramm, eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomens anhand mRECIST beurteilt. Im Verlauf der Studie erfolgte ebenfalls eine Beurteilung der Tumoren gemäß MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomens.

Knochenscans 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 dokumentiert, wie z. B. Frakturen/Traumata, Infektionen, Zytologie und Pathologie, die einen Einfluss auf die Interpretation der radiographischen Bilder haben können.

Bewertung

Die Operationalisierung ist soweit nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ basiert auf zwei Teilendpunkten: „Überleben“ und „Krankheitsprogression“. Die Komponente „Gesamtüberleben“ wird als eigenständiger Endpunkt in der Kategorie „Mortalität“ dargestellt. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf der rein morphologischen Beurteilung durch das medizinische Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird auf eine Beurteilung der Validität verzichtet.

MDASI-THY – Symptomskalen

Der Endpunkt „MDASI-THY – Symptomskalen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Fragebogen wurde nur in Studie XL184-301 (EXAM) eingesetzt.

Das „MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module“ (MDASI-THY) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patientinnen und Patienten (Patient-Reported Outcome) mit Schilddrüsenkrebs. Mit diesem Instrument werden Symptome, die durch die Erkrankung hervorgerufen werden, und symptombedingte Beeinträchtigungen im täglichen Leben beurteilt. Alle Items beziehen sich auf die letzten 24 Stunden.

Das MDASI-THY besteht aus zwei Teilen: Beim ersten Teil wird der Schweregrad von 19 Symptomen abgefragt. Davon beziehen sich 13 Fragen auf allgemeine Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen, 6 Fragen sind spezifisch für Schilddrüsenkrebs. Der Schweregrad der Symptome wird auf einer Skala von 0 (Symptom ist nicht aufgetreten) bis 10 (Symptom war in der schlimmsten vorstellbaren Ausprägung vorhanden) eingeschätzt. Der zweite Teil besteht aus 6 Fragen zu Beeinträchtigungen durch Symptome im alltäglichen Leben (Fragen 20–25; „interference items“). Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet.

Gemäß SAP sollten folgende Score-Werte berichtet werden:

- Primärer mittlerer Symptomwert („primary severity score“): Mittelwert der 5 Items „Diarrhö“, „Fatigue“, „Verzweiflung/Aufgebrachtheit“, „Schlaflosigkeit“, „Vergesslichkeit“.
- Mittelwert der 19 symptombezogenen Items („mean severity score“).
- Mittelwert der 6 Items zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben.

Gemäß Studienprotokoll sollten Ergebnisse für folgende Subskala des MDASI-THY berichtet werden:

- Mittelwert zu allgemeinen krebsspezifischen Symptomen („core-symptoms“): „Schmerz“, „Ermüdung“, „Übelkeit“, „Schlaflosigkeit“, „Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung“, „Kurzatmigkeit“, „Vergesslichkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Schläfrigkeit“, „Mundtrockenheit“, „Gefühl der Traurigkeit“, „Erbrechen“, „Taubheitsgefühl“.

Gemäß Modul 4 sollten zusätzlich noch folgende Ergebnisse berichtet werden:

- Krankheitsspezifische Symptome („thyroid cancer symptoms“): „Heiserkeit“, „Hitzegefühle“, „Herzrasen“, „Frösteln“, „Schluckbeschwerden“, „Diarrhö“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung krankheitsspezifischer Symptome ist patientenrelevant.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Untersuchungen zum MDASI (allgemeiner Teil des Fragebogens (13 Items) und symptomsspezifischer Teil sowie 6 Fragen zur Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben) zur Entwicklung des Fragebogens und psychometrischer Eigenschaften sind detailliert beschrieben, auch bei Personen mit unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen [1]. Das Instrument ist in mehreren Sprachen (z. B. Englisch, Chinesisch, Japanisch, Koreanisch) verfügbar, wobei bei jeder Übersetzung die psychometrischen Eigenschaften erneut untersucht wurden. Zusätzlich existieren krankheits- und behandlungsspezifische Module, wie beispielsweise für Personen mit Hirntumoren oder Schilddrüsentumoren oder für Personen, die eine Chemo- oder Radiotherapie durchlaufen.

Zur Beurteilung der Validität des MDASI-THY wird seitens des pU eine Validierungsstudie von Gning et al. (2009) [15] eingereicht, an der 60 Personen mit Schilddrüsenkarzinom unterschiedlichen Schweregrads teilgenommen haben. Es handelt sich dabei um eine Querschnittsstudie. Der Anteil an Personen mit medullärem Schilddrüsenkarzinom betrug 21,7 %, während beim größten Anteil der Personen ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (70,0 %) diagnostiziert wurde. Der überwiegende Anteil (61,7 %) wies einen ECOG-Status von 0 auf, weitere Teilnehmenden hatten einen ECOG-Status 1–2, während keine Teilnehmenden höhere ECOG-Stadien aufwiesen. Zudem wurden mit 60 % der Teilnehmenden, Personen ohne Metastasen in die Studie aufgenommen.

Es werden Angaben zur Entwicklung des Fragebogens unter Beteiligung von Fokusgruppen mit Patientinnen/Patienten, Klinikern und Forschungsgruppen gemacht. Zusätzlich wurde in einer kleinen Stichprobe von 10 Personen die linguistische Validität im Rahmen des „cognitive debriefing“ untersucht. Das MDASI-THY zeigte eine gute interne Konsistenz (Cronbach's alpha: 0,758 (symptomsspezifische Subskala) bzw. 0,918 (Subskala zur Lebensqualität). Inter-Item-Korrelationen zeigten sowohl heterogene Korrelationen zwischen den Items des gesamten Fragebogens als auch für die Subskala. Es konnte eine hinreichende Diskriminierung zwischen Personen mit ECOG-Status 0 vs. 1–2 bzw. Personen ohne Hinweise einer Erkrankung bzw. mit lokalem oder metastasiertem Karzinom gefunden werden. Die Autoren der Studie weisen auf einige Limitationen hin, wie z. B. der kleinen Stichprobengröße oder den Einschluss von Personen mit keinem hohen

Schweregrad (keine Personen mit ECOG-Status 3–4) [15]. Weitere Untersuchungen zur Test-Retest-Reliabilität, Validität (u. a. Konstruktvalidität) und Änderungssensitivität fehlen.

Der allgemeine Teil des MDASI scheint ein valides Instrument zur Erfassung der Morbidität in Personen mit einer onkologischen Erkrankung. Für das MDASI-THY existiert eine Querschnittsstudie zu Entwicklung und Validität des Fragebogens, an der Personen mit einer im Vergleich zu der Studienpopulation geringen Krankheitslast teilnahmen. Es konnten erste Ergebnisse zu Inhaltsvalidität, Reliabilität sowie Validität gezeigt werden. Informationen zu Konstruktvalidität, Test-Retest-Validität und Änderungssensitivität fehlen.

Trotz der oben beschriebenen Einschränkungen wird der Fragebogen in der Nutzenbewertung dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

MDASI-THY – Lebensqualitätsskala

Der Endpunkt „MDASI-THY – Lebensqualitätsskala“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für die Beschreibung des MDASI-THY siehe Abschnitt 2.3.2. zur Morbidität. Der für die Lebensqualität relevante Teil ist im zweiten Teil des MDASI-THY enthalten und besteht aus 6 Items („interference items“; Fragen 20–25) zur Beeinträchtigung im alltäglichen Leben, welche die Patientin / der Patient in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Bei den 6 Fragen handelt es sich um Fragen zu genereller Aktivität, Stimmung, Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Menschen, Gehen und Lebensfreude.

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Einschränkungen in der Lebensqualität werden als patientenrelevant angesehen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Informationen zur Validität finden sich in der Kategorie „Morbidität“.

Die 6 Items der Subskala „interference items“ zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens beinhalten Aspekte, die auch der Lebensqualität zugerechnet werden können. Inwieweit die Subskala jedoch geeignet ist das Konstrukt Lebensqualität widerzuspiegeln, bleibt offen. Es liegen keine Angaben vor, ob eine Faktoranalyse durchgeführt wurde und ob die Items die Aspekte der Lebensqualität umfassen. Jedoch scheinen die 6 Items diese Aspekte der Lebensqualität annähernd zu beschreiben, weshalb trotz der oben genannten Einschränkung der zweite Teil des MDASI-THY zur Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt wird.

2.3.4 Sicherheit

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis definiert, das einer Person nach Anwendung der Studienmedikation widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet worden ist. Als UE dokumentiert werden sollten nicht-normale Laborwerte, EKG-Befunde oder Vitalzeichen, die als klinisch signifikant durch das ärztliche Prüfpersonal angesehen werden, sowie vorbestehende medizinische Bedingungen, die sich im Studienverlauf verschlechterten.

Zur Untersuchung der Sicherheit wurden nur UE berücksichtigt, die als TEAE („Treatment-Emergent Adverse Event“) dokumentiert wurden. Als TEAE wurden UE definiert, die mit oder nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind oder die zum Zeitpunkt des Erhalts der ersten Dosis der Studienmedikation bereits bestanden und sich anschließend verschlimmerten. TEAE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation bzw. bis zum Datenschnitt berichtet.

Mit Beginn der Erhaltungsphase sollten SUE und UE aufgezeichnet werden, die zu Dosismodifikationen und Abbrüchen der Studienmedikation führten.

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung von Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT).

Es wurden folgende UE ausgewertet:

- UE
- SUE
- Schwere UE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zu einer Dosisanpassung führten (Dosisreduktion/-unterbrechung)
- UE, die in Zusammenhang mit „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF)-Inhibitoren stehen
- UE von besonderem Interesse

Es erfolgte post hoc für Modul 4 für die zusammenfassenden UE, SUE, schweren UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE, die zu einer Dosisanpassung führten, eine Darstellung ohne Berücksichtigung der UE, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. UE, die als mit einer Progression der Grunderkrankung im Zusammenhang stehend erachtet wurden, waren gemäß Modul 4 wie folgt definiert: Auf SOC-Ebene als „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und auf PT-Ebene als „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“.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein SUE gemäß Studienprotokoll musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Zum Tod führend;
- unmittelbar lebensbedrohlich;

- zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung führend;
- zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen durchführen zu können, führend;
- angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt;
- 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 die Patientin oder den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe erforderlich machte, um die oben genannten Folgen zu verhindern.

Schwere UE

Der Schweregrad der UE wurde vom ärztlichen Prüfpersonal anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 3.0) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden, laut Modul 4, folgende UE herangezogen: „Nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 “, „Venenthrombose“, „Gastrointestinale Perforation“, „Gastrointestinale Fistel“, „Intra-abdominal- oder Beckenabszess“, „Arterielle Thrombose“, „Abszess“, „Nicht-gastrointestinale Fistel“, „Osteonekrose“, „Hepatozelluläre Toxizität“, „Pankreatitis“.

UE, die in Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen

Es wurden UE untersucht, die möglicherweise mit VEGFR (VEGF Receptor) in Verbindung stehen. Diese sollten eng überwacht werden. Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen sollten mit dem Sponsor bei Personen mit einer gastrointestinalen Perforation, einer Wunddehiszenz, die eine medizinische Intervention erfordert, einer schwerwiegenden Blutung, einem nephrotischen Syndrom, einer hypertensiven Krise oder mit thromboembolischen Ereignissen in Erwägung gezogen werden. Weitere Informationen zur genauen Spezifizierung, wie beispielsweise die Verwendung von PT, konnten nicht identifiziert werden.

Als UE, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, wurden zudem im Studienbericht genannt: „Hypertonie“, „Blutungen“, „Venenthrombose“, „Gastrointestinale Perforation“, „Gastrointestinale Fistel“, „Abdominale Beckenabszesse“, „Nicht-gastrointestinale Fistel“, „Arterielle Thrombose“, „Proteinurie“, „Wundkomplikation“, „Osteonekrose“, „Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, wie UE, die in Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, ausgewählt wurden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der Endpunkt kann als valide eingeschätzt werden.

UE von besonderem Interesse wurden erst im Dossier beschrieben. Diese werden in der Nutzenbewertung dargestellt. Eine genaue Beschreibung zur Spezifizierung der UE, die in Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, findet sich in SAP oder Protokoll nicht.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie XL184-301 (EXAM)

Studienvisite (Tag) Endpunkt	Vor- behand- lungs- phase ¹⁾	Behandlungsphase					Nachbehandlungs- phase		Erhaltungs- phase ³⁾
		Tag 1 (Z1T1)	Tag 15 (Z1T15)	Tag 29 (Z2T1)	Tag 43 (Z2T15)	Tag 57 (Z3T1 u. später)	30 Tage nach letzter Dosis	Verlängerte Nachbeob- achtungs- phase ²⁾	
Gesamt- überleben ⁴⁾	x	x	x	x	x	x	x	x ⁵⁾	(X) ⁴⁾
MDASI-THY	x					x		X ⁶⁾	_ ⁶⁾
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	X ⁷⁾	x	x	X ⁸⁾

¹⁾ Umfasst Screeningphase (innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung) sowie Randomisierung.

²⁾ Die Visite wurde während der Behandlungsphase alle 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt, bis der finale Überlebensstatus ermittelt wurde.

³⁾ Die Erhaltungsphase wurde mit Amendment 4 (28. März 2014) initiiert, nachdem die in der Studie gesammelten Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit ausgewertet wurden und seitens des Sponsors die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten als adäquat für die Zulassung angesehen werden konnten. Der Beginn der Erhaltungsphase war gemäß Studienbericht-Addendum 2 (30. März 2015) zum 1. Dezember 2014 vorgesehen. In der Erhaltungsphase erhielten alle Teilnehmenden die Studienmedikation weiter, sofern dies während der Behandlungsphase der Fall war, bis eines der im Protokoll definierten Kriterien zum Abbruch eintraf. Es waren Untersuchungen zur Sicherheit (inklusive lokaler Labortests) und Tumoruntersuchungen vorgesehen. Art und Häufigkeit dieser Untersuchungen sollte nach Therapiestandard erfolgen. Während der Nachbehandlungsphase war für Personen, die die Behandlung nicht wegen einer Krankheitsprogression oder eines Widerrufs der Einwilligung abbrachen, keine Tumorbewertung nach Behandlungsabbruch mehr erforderlich.

⁴⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.

⁵⁾ Nach der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens sollten die Studienteilnehmenden nach Abbruch der Behandlung nicht mehr bezüglich des Überlebens nachverfolgt werden.

⁶⁾ Die Symptomatik wurde mittels Fragebogen vor der Einnahme der Prüfmedikation ab dem Zeitpunkt der Randomisierung alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression erhoben. Mit Amendment 4 (28. März 2014) wurde eine Erhebung des Endpunkts nicht mehr als erforderlich angesehen.

⁷⁾ Nach Implementierung des Amendment 4 sollten UE bei Teilnehmenden während der Behandlungsphase nur noch jeden 3. Zyklus erhoben werden.

⁸⁾ Gemäß Studienbericht-Addendum 2 (30. März 2015) sollten mit Beginn der Erhaltungsphase keine Daten in die klinische Datenbank eingegeben werden. Es sollten u. a. Informationen zu SUE und UE gesammelt werden, die zu einer Dosismodifikation oder einem Behandlungsabbruch geführt haben.

Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; Z1T1: Zyklus 1, Tag 1.

2.4 Statistische Methoden

Für die Studie XL184-301 (EXAM) existiert eine initiale Version des SAP vom 7. Februar 2011 und eine Version vom 14. Oktober 2011, in der Änderungen am SAP noch vor der Entblindung vorgenommen wurden.

Folgende relevante Änderung wurden vorgenommen:

Teilnehmende, die kein Ereignis hatten und ein adäquates Tumoransprechen am Tag des Beginns der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie aufwiesen, wurden zensiert für den Tag der Tumoruntersuchung, der mit dem Datum des Beginns der Anti-Krebs-Therapie zusammenfiel.

Analysepopulationen

Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen unabhängig davon, ob sie Studienmedikation erhielten.

Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertung erfolgt entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Fallzahlplanung

Für den primären Endpunkt („Progressionsfreies Überleben“) wurden unter der Annahme eines exponentiellen PFS, proportionaler Hazards und beim Zuteilungsverhältnis von 2:1 auf die Behandlungsgruppen 138 notwendige Ereignisse berechnet, um mit einer Power von 90 % ein Hazard Ratio (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%-gen Verbesserung des medianen PFS von 8 auf 14 Monate.

Für den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ war eine finale Auswertung geplant, für die 217 Todesfälle notwendig waren, 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 auf 33 Monate.

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ war als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die primäre Auswertung war ereignisgesteuert und sollte anhand der ITT-Population durchgeführt werden sobald mindestens 217 Ereignissen eintraten. Die erforderliche Zahl an Todesfällen wurde im Jahr 2014 erreicht, die finale Analyse des Gesamtüberlebens wurde mit dem Datenschnitt vom 28. August 2014 durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden folgende Sensitivitätsanalysen im SAP a priori definiert: Teilnehmende, die eine nachfolgende Anti-Krebs-Therapie erhalten haben und zusätzlich eine Auswertung ohne Erhalt einer Anti-Krebs-Therapie.

Es waren keine Sensitivitätsanalysen für die Sicherheitsendpunkte a priori geplant.

Subgruppenanalyse

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden für jedes a priori definierte Subgruppenmerkmal separate Analysen durchgeführt. Es wurden keine Interaktionstests durchgeführt.

RET-M918T-Mutationsstatus: Für die Sicherheitsendpunkte und den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde der Einfluss des RET-M918T-Mutationsstatus untersucht.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie XL184-301 (EXAM)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
XL184-301 (EXAM)	Ja ¹⁾	Ja ¹⁾	Ja ²⁾³⁾⁴⁾	Ja ²⁾³⁾⁴⁾	Nein	Nein ⁵⁾	Niedrig

¹⁾ Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe eines IxRS. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme und war stratifiziert nach Alter (≤ 65 ; > 65 Jahre) und vorherigem TKI-Gebrauch (ja; nein). Es erfolgte eine Randomisierung mit einem permutierten Blockdesign, um das 2:1-Verhältnis und die Stratifizierung aufrecht zu erhalten.

²⁾ Die Studienmedikationen in beiden Behandlungsarmen waren nicht unterscheidbar und in gleicher Weise verpackt.

³⁾ Nach Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer nicht-akzeptablen Toxizität wurde die Gabe der Studienmedikation abgebrochen und ab diesem Zeitpunkt konnten die Patientinnen/Patienten weitere Krebsbehandlungen nach Einschätzung der Ärztin / des Arztes erhalten.

⁴⁾ Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse für das Gesamtüberleben vom 1. Juni 2011 erhielten 98 Personen (44,7 %) im Interventionsarm und 15 (13,5 %) im Kontroll-Arm die Studienmedikation. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28. August 2014 erhielten 21 Personen (9,6 %) im Interventionsarm und keine Teilnehmenden im Kontroll-Arm eine Behandlung mit der Studienmedikation.

⁵⁾ Nach Abbruch der Studienbehandlung war eine andere Behandlung mit Krebs-Therapien für beide Gruppen möglich, jedoch blieb die Gruppenzugehörigkeit für alle Endpunkte bis zur im Amendment beschlossenen Entblindung verblindet. Ein Crossover der Placebo-Gruppe zur Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Abkürzungen: IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie XL184-301 (EXAM)

Studie XL184-301 (EXAM) Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾²⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
MDASI-THY – Symptomskalen	Nein ¹⁾³⁾	Nein ⁴⁾⁵⁾	Nein	Nein	Hoch
MDASI-THY – Lebensqualitätsskala	Nein ¹⁾³⁾	Nein ⁴⁾⁵⁾	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾⁶⁾	Ja ⁷⁾	Nein	Nein ⁸⁾	Hoch

¹⁾ Mit Amendment 3 vom 16. November 2011 erfolgte nach Auswertung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ die Entblindung des medizinischen Prüfpersonals und der Teilnehmenden, um den Probanden im Placebo-Arm die Option des Therapieabbruchs zu ermöglichen und eine nachfolgende Anti-Krebs-Therapie zu erhalten. Es bleibt unklar, wie viele Ereignisse nach diesem Zeitpunkt entblindet erhoben wurden.

- ²⁾ Es handelt sich um einen Endpunkt, der aufgrund seiner objektivierbaren Ereignisse (unabhängig von subjektiver Interpretierbarkeit) im Allgemeinen gering beeinflussbar ist, weshalb die Entblindung nach Erreichen des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ als einen geringen Einfluss auf das Verzerrungspotential angesehen wird.
- ³⁾ Es handelt sich um einen subjektiven Endpunkt, bei dem die Kenntnis der Behandlung einen Einfluss auf die Beantwortung haben kann. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Teilnehmende ab Zeitpunkt der Entblindung den Fragebogen ausgefüllt haben, wodurch ein Einfluss nicht abschließend geklärt werden kann.
- ⁴⁾ Die Analysen basieren auf denjenigen Personen, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Der Endpunkt wurde bis zur Progression erhoben und die mediane Dauer bis zur Krankheitsprogression der Behandlung mit der Studienmedikation war für den Cabozantinib-Arm mit 6,7 Monaten fast doppelt so lange wie für den Placebo-Arm mit 3,4 Monate. Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm war mit 329,0 Tagen (min; max: 8; 1.808) ebenfalls länger als im Kontroll-Arm (104,0 Tage (11; 1.232)). Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume in den beiden Gruppen variieren die verfügbaren Angaben zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Abbruch der Studienmedikation war aufgrund von UE oder Krankheitsprogression möglich, was einen Einfluss auf die Symptomatik bzw. Lebensqualität haben kann. Infolge der informativ zensierten Erhebung ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.
- ⁵⁾ Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen.
- ⁶⁾ Es handelt sich um einen zum Teil subjektiven Endpunkt, bei dem die Kenntnis der Behandlung einen Einfluss auf die Erhebung haben kann.
- ⁷⁾ Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm war mit 329,0 Tagen (min; max: 8; 1.808) länger als im Kontroll-Arm mit 104,0 Tagen (11; 1.232). Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume in den beiden Gruppen variieren die verfügbaren Angaben zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Abbruch der Studienmedikation und damit eine Verkürzung der Behandlungsdauer war aufgrund von UE oder Krankheitsprogression möglich. Die UE wurden nur bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung erhoben. Der pU hat hierfür Überlebenszeit-Analysen im Dossier eingereicht.
- ⁸⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund kann die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sein.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

In der Nutzenbewertung zu Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms“ wird die Studie XL184-301 (EXAM) mit dem finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben zum 28. August 2014 dargestellt. Die Teilnehmenden konnten die Studienmedikation weiterhin erhalten, sofern keine protokolldefinierten Abbruchkriterien erfüllt waren, nachdem ausreichend Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorlagen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 21 Teilnehmende unter Cabozantinib-Behandlung. Teilnehmende unter Cabozantinib-Behandlung gingen am 1. Dezember 2014 in die Erhaltungsphase ein. Es sollten nur periodische Sicherheitsuntersuchungen nach Therapiestandard erfolgen, bis protokolldefinierte Kriterien auftraten, die zu einem Therapieabbruch führten. Gemäß Modul 4 war die letzte Studienvisite im September 2020. Es wurden keine weiteren Informationen bzw. Daten zur letzten Studienvisite eingereicht.

Ergänzend wird die Studie XL184-401 (EXAMINER) im Anhang dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Eine allgemeine Übersicht zu Studie XL184-301 (EXAM) bis zum Datenschnitt vom 28. August 2014 ist in Tabelle 8 zu finden. Bis zum Datenschnitt erhielten 9,6 % der Personen im Interventionsarm und keine Person im Placebo-Arm die Prüfmedikation Cabozantinib. Ein Abbruch der Studienmedikation erfolgte bei allen Personen des Kontroll- und bei 90,4 % des Interventionsarms. Im Interventionsarm erfolgte häufiger ein Abbruch aufgrund von UE, die nicht mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, als im Kontroll-Arm (Cabozantinib: 21,9 % vs. Placebo: 9,0 %), während ein Abbruch aufgrund einer Krankheitsprogression, definiert durch das ärztliche Prüfpersonal (52,1 vs. 65,8 %) bzw. per mRECIST (47,5 vs. 59,5 %), sowie aufgrund der Entscheidung der/des Teilnehmenden unabhängig von UE (7,3 vs. 15,3 %) häufiger im Kontroll-Arm auftrat. Die mediane Expositionsdauer (in Tagen) war im Interventionsarm länger als im Kontroll-Arm (329,0 (min; max: 8; 1.808) vs. 104,0 (11; 1.232)).

Tabelle 8: Allgemeine Angaben der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014

Studie XL184-301 (EXAM) Allgemeine Angaben	Cabozantinib	Placebo
Anzahl randomisierter Personen	219	111
ITT-Population, n (%)	219 (100,0)	111 (100,0)
Sicherheitspopulation, n (%)	214 (97,7)	109 (98,2)
Anteil an Personen in Behandlung mit dem Prüfpräparat bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)	21 (9,6)	0 (0,0)
Anteil an Personen mit Abbruch der Studienmedikation in der ITT-Population, n (%)	198 (90,4)	111 (100,0)

Studie XL184-301 (EXAM) Allgemeine Angaben	Cabozantinib	Placebo
<i>Primärer Grund zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)</i>		
Aufgrund von UE oder SUE nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehend	48 (21,9)	10 (9,0)
Krankheitsprogression definiert durch ärztliches Prüfpersonal	114 (52,1)	73 (65,8)
Per mRECIST	104 (47,5)	66 (59,5)
Klinische Verschlechterung	10 (4,6)	7 (6,3)
Ärztliche Entscheidung, nicht aufgrund von UE	2 (0,9)	1 (0,9)
Entscheidung der/s Teilnehmenden, nicht aufgrund von UE	16 (7,3)	17 (15,3)
Entscheidung des Sponsors, nicht aufgrund von UE	0	1 (0,9)
Lost to Follow-up	0	0
Tod	13 (5,9)	5 (4,5)
Protokollverletzung	0	0
Keine Behandlung erhalten	5 (2,3)	2 (1,8)
Andere ¹⁾	1 (0,5)	2 (1,8)
<i>Primärer Grund zum Abbruch der Nachbeobachtung anhand der ITT-Population, n (%)</i>		
Tod	136 (62,1)	73 (65,8)
Entzug der Einverständniserklärung	22 (10,0)	9 (8,1)
Lost to Follow-up	2 (0,9)	4 (3,6)
Andere	38 (17,4)	25 (22,5)
Mediane Expositionsdauer in Tagen (min; max) ²⁾³⁾	329,0 (8; 1808)	104,0 (11; 1232)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max) ²⁾⁴⁾	299 (85,0; 647,0)	104,0 (77,0; 187,0)

¹⁾ Zwei Teilnehmende brachen die Studienmedikation nach Entblindung durch den Sponsor ab. Ein Teilnehmender entzog die Einverständniserklärung aus unbekannten Gründen.

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1

⁴⁾ Berechnet als Dauer der Exposition – Anzahl an Tagen, an denen die Dosis zurückgehalten wurde

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 9 sind die Studiencharakteristika der Studie XL184-301 (EXAM) dargestellt. Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmenden wies ein metastasiertes Stadium des MTC auf (95 % AJCC-Status IVc). Während die Diagnosestellung im Median rund 4 Jahre zurücklag, trat die Metastasierung vor rund 2 Jahren ein. Die Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten des Cabozantinib- und des Placebo-Arms waren im Wesentlichen vergleichbar. Ein Unterschied bestand in der Größe der Tumoreläsionen, da die mediane Summe der jeweils längsten Durchmesser aller definierten Tumoreläsionen im Cabozantinib-Arm größer war als im Placebo-Arm (106,2 vs. 88,8 mm). Die mittlere Zeit seit Initialdiagnose eines MTC war mit 7,27 Jahren (Standardabweichung (SD): 7,94) im Placebo-Arm länger als im Cabozantinib-Arm mit 5,88 Jahren (SD: 6,37), während im Median der Zeitraum seit MTC-Diagnose im Cabozantinib-Arm nur gering kürzer war (3,59 (min; max: 0,1; 33,7) vs. 4,41 Jahre (0,2; 48,4)).

**Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie XL184-301 (EXAM);
Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)**

Studie XL184-301 (EXAM) Charakterisierung der Studienpopulation	Cabozantinib N = 219	Placebo N = 111
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	54,4 (13,3) 55,0 (20; 86)	53,8 (13,39) 55,0 (21; 79)
<i>Stratifikationsfaktoren, n (%)</i> TKI-Einnahme ¹⁾ Ja Nein Unbekannt Alter ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	 44 (20,1) 171 (78,1) 4 (1,8) 172 (78,5) 47 (21,5)	 24 (21,6) 86 (77,5) 1 (0,9) 86 (77,5) 25 (22,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	151 (68,9) 68 (31,1)	70 (63,1) 41 (36,9)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch schwarz asiatisch andere nicht erfasst	196 (89,5) 2 (0,9) 9 (4,1) 5 (2,3) 7 (3,2)	99 (89,2) 1 (0,9) 6 (5,4) 1 (0,9) 4 (3,6)
<i>Region, n (%)</i> Europa Nordamerika Restliche Welt	124 (56,6) 69 (31,5) 26 (11,9)	60 (54,1) 33 (29,7) 18 (16,2)
<i>Raucherstatus, n (%)</i> Nichtraucher Ehemalige Raucher Raucher	112 (51,1) 85 (38,8) 22 (10,0)	74 (66,7) 34 (30,6) 3 (2,7)
<i>Gewicht (in kg)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	214 72,97 (17,93) 71,45 (30,4; 137,9)	109 74,77 (19,67) 73,20 (41,0; 135,9)
<i>Jahre seit Initialdiagnose eines MTC</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	5,88 (6,37) 3,59 (0,1; 33,7)	7,27 (7,94) 4,41 (0,2; 48,4)
<i>Jahre seit Metastasierung</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	218 3,64 (4,74) 1,94 (0,0; 33,7)	110 4,64 (5,86) 2,04 (0,0; 29,2)
<i>AJCC-Status, n (%)</i> III IVa IVb IVc unbekannt	0 4 (1,8) 2 (0,9) 210 (95,9) 3 (1,4)	1 (0,9) 1 (0,9) 1 (0,9) 105 (94,6) 3 (2,7)

Studie XL184-301 (EXAM) Charakterisierung der Studienpopulation	Cabozantinib N = 219	Placebo N = 111
<i>Summe der längsten Durchmesser der Tumorkläsionen – IRC (mm)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	208 116,3 (73,8) 106,2 (10,7; 420,2)	104 103,6 (67,7) 88,8 (10,6; 329,5)
<i>ECOG-Status</i> 0 1 2 fehlend	123 (56,2) 86 (39,3) 9 (4,1) 1 (0,5)	56 (50,5) 44 (39,6) 11 (9,9) 0
Vorangegangene Thyreoidektomie, n (%)	201 (91,8)	104 (93,7)
<i>Vorangegangene Behandlung, n (%)</i> Krebstherapie ² Strahlentherapie Krebs- + Strahlentherapie keine Therapie	37 (16,9) 56 (25,6) 48 (21,9) 78 (35,6)	23 (20,7) 27 (24,3) 25 (22,5) 36 (32,4)
<i>Anzahl vorangegangene Anti-Krebs-Therapien pro Patient/in n (%)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	85 (38,8) 1,7 (1,07) 1,0 (1; 6)	48 (43,2) 1,9 (1,24) 1,0 (1; 7)
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC, n (%)	81 (37,0)	47 (42,3)
Krankheitsprogression beobachtet für aktuelle Therapie, n (%) Während Teilnehmende/r eine Therapie erhalten hat Nachdem Teilnehmende/r die Therapie abgebrochen hat Andere	82 (37,4) 57 (26,0) 23 (10,5) 2 (0,9)	46 (41,4) 21 (18,9) 22 (19,8) 3 (2,7)
<i>Begleittherapie vor Studienbeginn²⁾</i> Arzneimittel gegen Durchfall Arzneimittel gegen Erbrechen Antihypertensive Medikation Bisphosphonate Calcium Opiate gegen Schmerzen Schilddrüsenhormone Vitamin D und Analoga	54 (25,2) 10 (4,7) 57 (26,6) 22 (10,3) 78 (36,4) 59 (27,6) 190 (88,8) 69 (32,2)	33 (30,3) 8 (7,3) 23 (21,1) 7 (6,4) 34 (31,2) 28 (25,7) 100 (91,7) 36 (33,0)
<i>Zeit ab Diagnose bis Randomisierung (Jahre)³⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	219 5,9 (6,4) 3,6 (0,1; 33,7)	111 7,3 (7,9) 4,4 (0,2; 48,4)
<i>Zeit seit Metastasierung (Jahre)⁴⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	218 3,6 (4,7) 1,9 (0,0; 334,7)	110 4,6 (5,9) 2,0 (0,0; 29,2)
<i>Zeit zwischen Randomisierung und Erstdiagnose einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung (Jahre)⁵⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	20 2,6 (1,9) 1,8 (0,4; 7,0)	8 3,0 (2,5) 2,8 (0,1; 5,9)

Studie XL184-301 (EXAM) Charakterisierung der Studienpopulation	Cabozantinib N = 219	Placebo N = 111
<i>Differenz von der Erstdiagnose einer MTC bis zur metastasierten Erkrankung (Jahre)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	 218 2,3 (4,5) 0,4 (-2,2; 28,5)	 110 2,3 (4,6) 0,2 (-0,2; 29,3)
<i>RET-Mutationsstatus⁷⁾, n (%)</i> positiv negativ unbekannt	 107 (48,9) 35 (16,0) 77 (35,2)	 62 (55,9) 11 (9,9) 38 (34,2)
<i>RET-M918T-Mutationsstatus⁷⁾, n (%)</i> positiv negativ unbekannt	 81 (37,0) 75 (34,2) 63 (28,8)	 45 (40,5) 32 (28,8) 34 (30,6)
<i>RAS-Mutationsstatus⁷⁾, n (%)</i> positiv negativ unbekannt	 13 (5,9) 53 (24,2) 153 (69,9)	 3 (2,7) 16 (14,4) 92 (82,9)
<i>MTC-Unterform, n (%)</i> hereditär sporadisch unbekannt	 12 (5,5) 191 (87,2) 16 (7,3)	 8 (7,2) 94 (84,7) 9 (8,1)

¹⁾ Information basiert auf den Eintragungen im CRF.

²⁾ Vorhergehende Anti-Krebs-Therapie besteht aus systemischer Behandlung und Chemoembolization, jedoch keiner Strahlentherapie.

³⁾ Berechnet als: (Datum der Randomisierung – Datum der Erstdiagnose) / 365,25.

⁴⁾ Berechnet als: (Datum der Randomisierung – Datum der initialen Diagnose von Metastasen) / 365,25.

⁵⁾ Berechnet als: (Datum der Randomisierung – Datum der Erstdiagnose einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung) / 365,25.

⁶⁾ Auf Grundlage des CRF.

⁷⁾ Aktualisierte Angaben aus dem Studienbericht-Addendum 2 (30. März 2015).

Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RAS: Rat sarcoma; RET: Rearranged during Transfection; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

Exposition mit der Studienmedikation

In Tabelle 10 sind Angaben zur Exposition angegeben. Insgesamt lag im Interventionsarm, im Vergleich mit dem Kontroll-Arm, sowohl eine längere Expositionsdauer als auch eine höhere Anzahl an Zyklen vor. Der Anteil an Personen mit Dosisunterbrechungen war im Interventionsarm höher als im Kontroll-Arm (Dosisreduktion um 1 Level: Interventionsarm 82,2 % vs. Kontroll-Arm 11,0 %). Grund für Dosisunterbrechungen war vorwiegend das Auftreten von UE (68,4 vs. 16,5 %).

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-301 (EXAM) Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation	Cabozantinib N = 214	Placebo N = 109
<i>Dauer der Exposition¹⁾ (Tage)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	500,6 (480,8) 329,0 (8; 1808)	175,5 (185,4) 104,0 (11; 1232)
<i>Dauer der Behandlung²⁾ (Tage)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	458,9 (458,2) 299,0 (8; 1797)	170,6 (183,8) 104,0 (77,0; 187,0)
<i>Anzahl an Zyklen</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	18,1 (17,1) 12,0 (1; 65)	6,7 (6,6) 4 (1; 44)
<i>Anzahl an Dosisanpassungen, n (%)</i> Unterbrechung Erhöhung Reduktion	k. A.	k. A.
<i>Anzahl Dosisreduktionen pro Person</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	1,5 (1,0) 1,0 (0; 7)	0,1 (0,4) 0,0 (0; 2)
<i>Anzahl an Personen mit mindestens einer, n (%)</i> Dosisreduktion um 1 Level Dosisreduktion um 2 Level	176 (82,2) 98 (45,8)	12 (11,0) 1 (0,9)
<i>Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (Tage)³⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	176 80,1 (122,7) 45,0 (2; 1009)	12 124,3 (92,6) 130,0 (8; 301)
<i>Anzahl der Personen mit Dosisunterbrechungen⁴⁾, n (%)</i> Zyklus 1 Zyklus 2 Zyklus 3 Zyklus 4 Zyklus 5 Zyklus 6 Zyklus 7 Zyklus 8 Zyklus 9 Zyklus 10 Zyklus 11 Zyklus 12 Zyklus 13 Zyklus 14 Zyklus 15 oder höher Gesamt	66/214 (30,8) 66/196 (33,7) 37/182 (20,3) 42/170 (24,7) 28/155 (18,1) 27/151 (17,9) 24/148 (16,2) 26/141 (18,4) 28/134 (20,9) 27/126 (21,4) 23/118 (19,5) 18/110 (16,4) 19/102 (18,6) 17/97 (17,5) 60/94 (63,8) 165/214 (77,1)	3/109 (3,0) 9/100 (9,0) 8/92 (8,7) 7/72 (9,7) 3/47 (6,4) 4/40 (10,0) 2/36 (5,6) 4/28 (14,3) 1/25 (4,0) 2/24 (8,3) 1/20 (5,0) 0/19 (0,0) 1/19 (5,3) 0/11 (0,0) 2/11 (18,2) 32/109 (29,4)

Studie XL184-301 (EXAM) Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation	Cabozantinib N = 214	Placebo N = 109
<i>Gründe für eine Dosisunterbrechung, n (%)</i> Dosis zurückgehalten aufgrund von UE Andere	147 (68,7) 75 (35,0)	18 (16,5) 17 (15,6)
<i>Anzahl an Dosisunterbrechungen pro Person</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	214 5,2 (12,9) 2,0 (0; 103)	109 0,5 (1,1) 0,0 (0; 9)
<i>Zeit bis zur ersten Dosisunterbrechung (Tage)⁵⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	165 96,0 (158,9) 37,0 (2; 1109)	32 122,8 (118,3) 84,0 (10; 506)
<i>Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Berechnet als: (Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1).

²⁾ Berechnet als: Dauer der Exposition – Anzahl an Tagen, an denen die Dosis zurückgehalten wurde.

³⁾ Berechnet als: (Datum der ersten Dosisreduktion – Datum der ersten Dosis + 1).

⁴⁾ Definiert als Unterbrechung, Verzögerung oder Zurückhalten einer Dosis jeglicher Ursache. Diese Begriffe wurden synonym verwendet.

⁵⁾ Berechnet als: (Datum der ersten Dosisunterbrechung – Datum der ersten Dosis + 1).

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Begleitmedikation

In Tabelle 11 ist die Begleitmedikation für beide Behandlungsarme für den Datenschnitt vom 28. Juni 2012 dargestellt. Für den Datenschnitt vom 28. August 2014 konnten keine Angaben identifiziert werden.

Im Interventionsarm war der Anteil an Personen im Vergleich zum Kontroll-Arm für folgende Medikationen gemäß ATC-Code höher (> 10 %): Anilide (37,9 vs. 24,8 %), Antibiotika (21,0 vs. 3,7 %), Antipropulsiva (62,6 vs. 38,5 %), Calcium (38,8 vs. 23,9 %), Kombinationen von Penicillinen, inklusive β -Lactamase-Inhibitoren (20,6 vs. 4,6 %), Dihydropyridinderivate (19,6 vs. 6,4 %), Fluorchinolone (22,9 vs. 7,3 %), Natürliche Opiumalkaloide (45,8 vs. 33,0 %), osmotisch aktive Laxantien (15,9 vs. 3,7 %), Kalium-Präparate (19,6 vs. 4,6 %), Protonenpumpeninhibitoren (53,7 vs. 34,9 %), Nicht-codierter Anteil (70,6 vs. 26,6 %), darunter Dermatologika (14,0 vs. 0,9 %) und Stomatologika (25,2 vs. 0,0 %).

Tabelle 11: Begleitmedikation ab mind. 10 % in einem Behandlungsarm in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. Juni 2012 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-301 (EXAM) Begleitmedikation ab mindestens 10 % in einem Behandlungsarm ATC-Level	Cabozantinib N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo N = 109 <i>n (%)</i>
ACE-Inhibitoren, flach	49 (22,9)	15 (13,8)
Essigsäurederivate und verwandte Substanzen	30 (14,0)	18 (16,5)
Angiotensin II Antagonisten, flach	25 (11,7)	3 (2,8)
Anilide	81 (37,9)	27 (24,8)
Antibiotika	45 (21,0)	4 (3,7)
Antipropulsiva	134 (62,6)	42 (38,5)
Benzodiazepinderivate	45 (21,0)	23 (21,1)
Benzodiazepinverwandte Mittel	23 (10,7)	3 (2,8)
Beta-Blocker, selektiv	43 (20,1)	12 (11,0)
Bisphosphonate	28 (13,1)	14 (12,8)
Calcium	83 (38,8)	26 (23,9)
Calcium, in Kombination mit anderen AMs	33 (15,4)	11 (10,1)
Kombinationen von Penicillinen, inklusive β -Lactamase-Inhibitoren	44 (20,6)	5 (4,6)
Kombinationen von Vitaminen	28 (13,1)	9 (8,3)
Dihydropyridinderivate	42 (19,6)	7 (6,4)
Fluorchinolone	49 (22,9)	8 (7,3)
Glukokortikoide	70 (32,7)	30 (27,5)
HeparinGruppe	33 (15,4)	7 (6,4)
HMG CoA Reduktase Inhibitoren	25 (11,7)	14 (12,8)
Imidazolderivate	25 (11,7)	1 (0,9)
Makrolide	29 (13,6)	11 (10,1)
Natürliche Opiumalkaloide	98 (45,8)	36 (33,0)
Osmotisch aktive Laxantien	34 (15,9)	4 (3,7)
Andere Antiemetika	26 (12,1)	5 (4,6)
Andere Antiepileptika	35 (16,4)	9 (8,3)
Andere Opiode	33 (15,4)	9 (8,3)
Phenylpiperidinderivate	26 (12,1)	8 (7,3)
Kalium	42 (19,6)	5 (4,6)
Propionsäurederivate	54 (25,2)	23 (21,1)
Propulsiva	46 (21,5)	12 (11,0)
Protonenpumpeninhibitoren	115 (53,7)	38 (34,9)
Salicylsäure und -derivate	30 (14,0)	10 (9,2)
Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	23 (10,7)	8 (7,3)

Studie XL184-301 (EXAM) Begleitmedikation ab mindestens 10 % in einem Behandlungsarm <i>ATC-Level</i>	Cabozantinib N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo N = 109 <i>n (%)</i>
Serotonin (5HT3) Antagonisten	31 (14,5)	6 (5,5)
Cephalosporine, 3. Generation	22 (10,3)	2 (1,8)
Schilddrüsenhormone	198 (92,5)	102 (93,6)
Nicht-Codiert	151 (70,6)	29 (26,6)
PT Dermatologika	30 (14,0)	1 (0,9)
PT Emollantio und Hautschutzmittel	22 (10,3)	1 (0,9)
PT Stomatologika	54 (25,2)	0 (0,0)
Vitamin D und Analoga	80 (37,4)	32 (29,4)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; PT: Preferred Term.

Folgetherapien

In Tabelle 12 sind die Folgetherapien der Studie XL184-301 (EXAM) dargestellt. Im Kontroll-Arm war der Anteil an Personen mit Folgetherapie höher als Interventionsarm (Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 44,3 vs. 57,7 %), hierunter speziell systemische Therapien (31,5 vs. 49,5 %) bzw. Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (26,9 vs. 41,4 %). Als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsarmen, neben einem geringen Anteil an Cabozantinib (2,3 vs. 8,1%), auch Vandetanib (20,1 vs. 21,6 %) sowie andere TKI (13,7 vs. 25,2 %) abgegeben.

*Tabelle 12: Folgetherapien in der Studie XL184-301 (EXAM);
Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)*

Studie XL184-301 (EXAM) Folgetherapien	Cabozantinib N = 219 <i>n (%)</i>	Placebo N = 111 <i>n (%)</i>
Erhalt einer Folgetherapie	97 (44,3)	64 (57,7)
<i>Art der Folgetherapien</i>		
Lokale Therapie ¹⁾	44 (20,1)	27 (24,3)
Systemische Therapie	69 (31,5)	55 (49,5)
Zytotoxische Mittel	8 (3,7)	10 (9,0)
Alle TKI ²⁾	59 (26,9)	46 (41,4)
Vandetanib	44 (20,1)	24 (21,6)
Cabozantinib ³⁾	5 (2,3)	9 (8,1)
Andere	30 (13,7)	28 (25,2)
Targeted – Andere ⁴⁾	6 (2,7)	6 (5,4)
Andere systemische Therapie ⁵⁾	3 (1,4)	8 (7,2)

¹⁾ Inklusive Strahlentherapie, chirurgische Resektion.

²⁾ Als TKI umfasst sind folgende Arzneimittel: Cabozantinib, Vandetanib, Cediranib, Erlotinib, E7080, Prazopanib, Sorafenib, Sunitinib, Ponatinib.

³⁾ Erhalt von Cabozantinib nach Abbruch der Studienmedikation.

⁴⁾ Andere zielgerichtete Therapien waren Everolimus, Notch-Inhibitor PJC-004, Sirolimus.

⁵⁾ Beinhaltet Interferon, PEG Interferon alpha-2b, Prüfpräparat OSI-027, Pasireotid, therapeutische Strahlenpharmazeutika, Megestrolacetat, Tamoxifen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

3.2 Mortalität

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28. August 2014) sowie in Abbildung 1 die Überlebenszeit-Analyse dargestellt.

*Tabelle 13: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-301 (EXAM);
Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)*

Studie XL184-301 (EXAM) Ergebnisse für das Gesamtüberleben	Cabozantinib N = 219	Placebo N = 111	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ¹⁾
Finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben (28. August 2014)			
Todesfälle, n (%)	141 (64,4)	77 (69,4)	0,85 [0,64 1,12]; 0,241
Zensierungen ²⁾ , n (%)	78 (35,6)	34 (30,6)	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	26,6 [23,20, 31,61]	21,1 [16,39, 32,36]	

¹⁾ HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren Alter (≤ 65 ; > 65 Jahre) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist ebenfalls stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren.

²⁾ Zensiert wurden alle Personen, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (finaler Datenschnitt für Analyse zum Gesamtüberleben) noch gelebt hatten. Personen, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to Follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

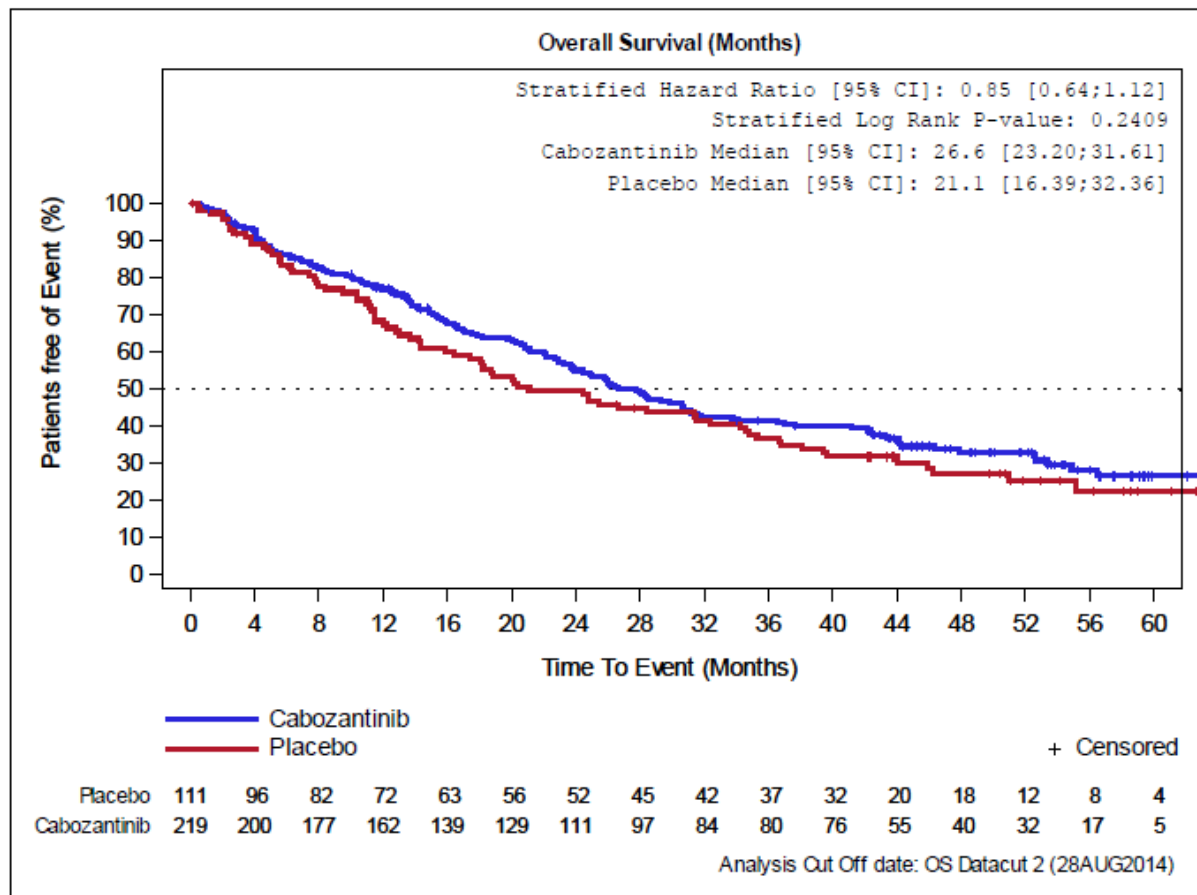


Abbildung 1: Überlebenszeit-Analyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in Monaten der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)

Subgruppenanalysen

Für das Studienbericht-Addendum 2 mit dem Datenschnitt am 28. August 2014 wurden für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ Analysen anhand a priori definierter Subgruppen durchgeführt. Hierfür wurde für die jeweiligen Subgruppen die im SAP präspezifizierte Auswertestrategie für den Endpunkt angewandt. Es erfolgte jedoch keine Auswertung nach Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstermen. Stattdessen sind in Abbildung 2 zur näherungsweisen zusammenfassenden Orientierung die Forest-Plots der a priori und post hoc definierten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die ITT-Population waren die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen für den Endpunkt konsistent. Hinweise auf gegensätzliche Effekte zeigten sich bei weißen bzw. nicht weißen Teilnehmenden und innerhalb des MTC-Krankheitstyps (sporadisch, hereditär oder unbekannt).

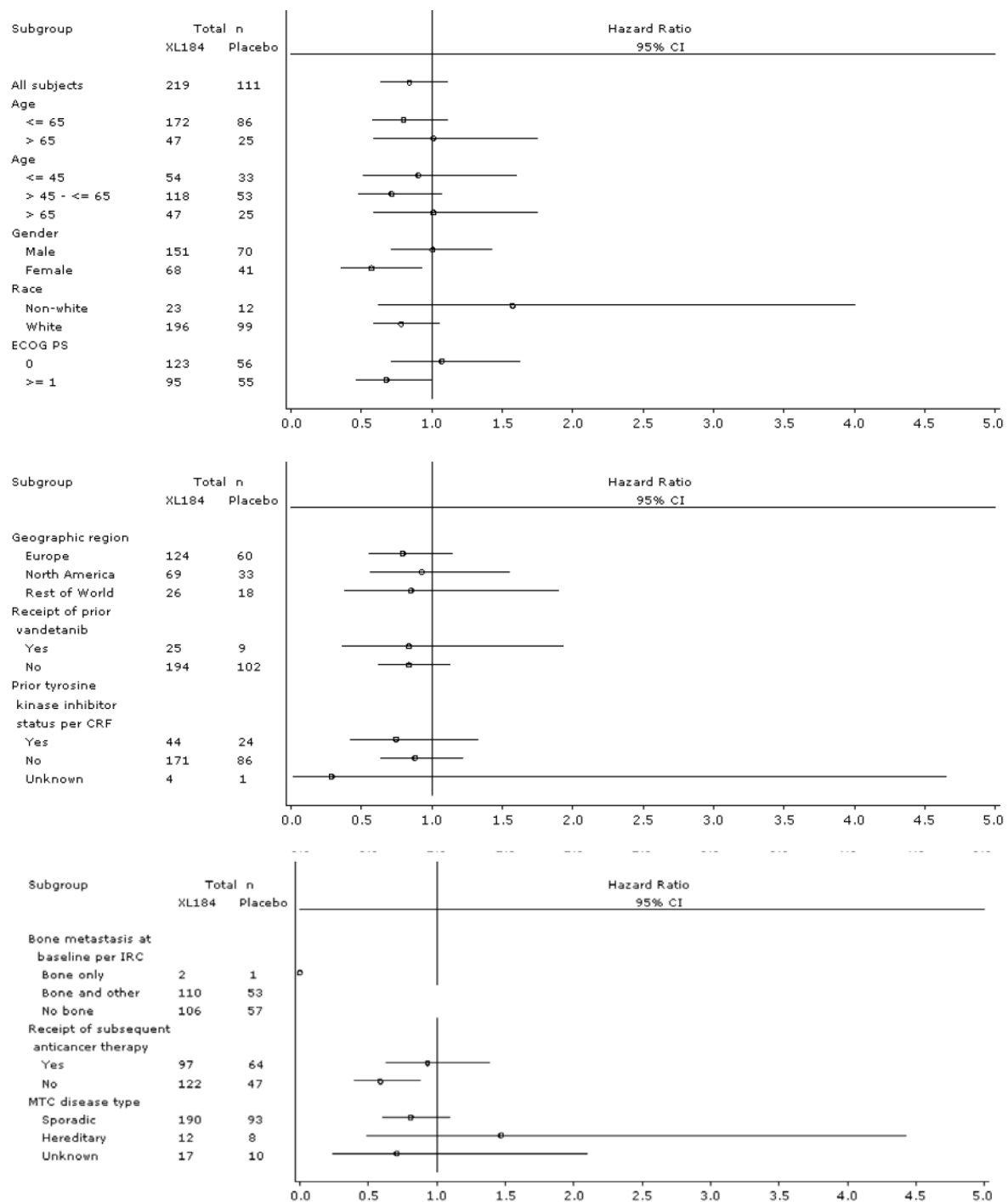


Abbildung 2: Forest-Plots zu a priori und post hoc definierten Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)

RET-M918T-Mutationsstatus

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm in der RET-M918T-positiven Subgruppe (HR: 0,60 (95%-KI: [0,38; 0,94]); $p = 0,026$). Es wurden keine Tests auf Interaktionsterme berechnet.

Tabelle 14: Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (ITT-Population)

Studie XL184-301 (EXAM) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus	Cabozantinib N = 219	Placebo N = 111	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ¹⁾
Positiv			
n	81	45	0,60 [0,38; 0,94]; 0,026
Todesfälle, n (%)	44 (54,3)	32 (71,1)	
Zensierungen ²⁾ , n (%)	k. A.	k. A.	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	44,3 [29,34; 56,44]	18,9 [14,19; 35,29]	
Negativ			
n	75	32	1,12 [0,70; 1,82]; 0,631
Todesfälle, n (%)	56 (74,7)	24 (75,0)	
Zensierungen ²⁾ , n (%)	k. A.	k. A.	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	20,2 [14,92; 26,61]	21,5 [11,47; 38,08]	
Unbekannt			
n	63	34	0,92 [0,54; 1,56]; 0,758
Todesfälle, n (%)	41 (65,1)	21 (61,8)	
Zensierungen ²⁾ , n (%)	k. A.	k. A.	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	26,2 [19,75; 42,35]	31,4 [12,06; 43,99]	

¹⁾ HR und p-Wert sind berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung.

²⁾ Es konnten keine Angaben zu den Zensierungen identifiziert werden.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RET: Rearranged during Transfection.

RAS-Mutation

Es wurde eine Subgruppenanalyse zum RAS-Mutationsstatus durchgeführt. Bei 153 Personen (69,9 %) im Interventionsarm und 92 (82,9 %) im Kontroll-Arm konnte kein Mutationsstatus bestimmt werden. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Sensitivitätsanalyse

Von den a priori definierten Sensitivitätsanalysen (mit und ohne anschließend durchgeführter Krebs-Therapie) wurde nur eine Sensitivitätsanalyse berichtet. In der Sensitivitätsanalyse, bei der für alle anschließenden systemischen Krebs-Therapien (Übersicht siehe Tabelle 12) zu diesem Zeitpunkt zensiert wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Placebo (HR: 0,64 (95%-KI: [0,44; 0,93]); $p = 0,018$). Der Anteil an Verstorbenen war im Interventionsarm geringer als im Kontroll-Arm (Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 97 Personen (44,3 %) vs. 69 Personen (61,3 %)). Das mediane Überleben [95%-KI] in Monaten betrug im Interventionsarm 31,9 [25,89; 54,87] und im Kontroll-Arm 17,4 [12,22; 31,41]. Die verbliebenen 55,7 % im Interventionsarm bzw. 38,7 % im Kontroll-Arm wurden zensiert.

3.3 Morbidität

MDASITHY – Symptomskalen

In Tabelle 15 sind die Rücklaufquoten für die Subskalen „Primärer mittlerer Symptomwert“, „Gesamter mittlerer Symptomwert“, „Allgemeine krebsspezifische Symptome“ und „Krankheitsspezifische Symptome“ für den Datenschnitt vom 15. Dezember 2011 aus Modul 4 dargestellt. In den Studienunterlagen in Modul 5 konnten die Ergebnisse für diesen Datenschnitt nicht identifiziert werden. In den Studienunterlagen werden Ergebnisse für den Datenschnitt zum Erreichen des PFS berichtet, jedoch konnten keine Angaben zum Zeitpunkt des Datenschnitts identifiziert werden. Die Angaben zu den Rücklaufquoten unterscheiden sich von denen aus Modul 4. Angaben zu Rücklaufquoten abzüglich Todesfälle oder Entzug der Einwilligungserklärung konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Da die Rücklaufquoten ($\geq 70\%$) nur zu Baseline erfüllt waren, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 15: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des MDASI-THY in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 15. Dezember 2011, gemäß Modul 4 (ITT-Population)

Studie XL184-301 Rücklaufquoten Symptomskalen MDASI-THY	Cabozantinib N = 219 <i>n (%)</i>	Placebo N = 111 <i>n (%)</i>
<i>Primärer mittlerer Symptomwert</i>		
Baseline	196 (89,5)	101 (91,0)
Woche 12	139 (63,5)	41 (36,9)
Woche 24	96 (43,8)	17 (15,3)
Woche 48	49 (22,4)	6 (5,4)
Woche 72	22 (10,0)	2 (1,8)
Woche 96	3 (1,4)	0
Woche 108	2 (0,9)	0
Woche 120	1 (0,5)	0
<i>Gesamter mittlerer Symptomwert</i>		
Baseline	196 (89,5)	101 (91,0)
Woche 12	139 (63,5)	41 (36,9)
Woche 24	96 (43,8)	17 (15,3)
Woche 48	49 (22,4)	6 (5,4)
Woche 72	21 (9,6)	2 (1,8)
Woche 96	3 (1,4)	0
Woche 108	2 (0,9)	0
Woche 120	1 (0,5)	0
<i>Allgemeine krebsspezifische Symptome</i>		
Baseline	196 (89,5)	101 (91,0)
Woche 12	139 (63,5)	41 (36,9)
Woche 24	96 (43,8)	17 (15,3)
Woche 48	49 (22,4)	6 (5,4)
Woche 72	22 (10,0)	2 (1,8)
Woche 96	3 (1,4)	0
Woche 108	2 (0,9)	0
Woche 120	1 (0,5)	0

Studie XL184-301 Rücklaufquoten Symptomskalen MDASI-THY	Cabozantinib N = 219 <i>n (%)</i>	Placebo N = 111 <i>n (%)</i>
<i>Krankheitsspezifische Symptome</i>		
Baseline	196 (89,5)	101 (91,0)
Woche 12	131 (59,8)	41 (36,9)
Woche 24	95 (43,4)	17 (15,3)
Woche 48	49 (22,4)	6 (5,4)
Woche 72	21 (9,6)	2 (1,8)
Woche 96	3 (1,4)	0
Woche 108	2 (0,9)	0
Woche 120	1 (0,5)	0

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module.

3.4 Lebensqualität

In Tabelle 16 sind die Rücklaufquoten für die Subskala „Beeinträchtigung im alltäglichen Leben“ für den Datenschnitt vom 15. Dezember 2011 aus Modul 4 dargestellt. In den Studienunterlagen in Modul 5 konnten die Ergebnisse für diesen Datenschnitt nicht identifiziert werden. In den Studienunterlagen werden Ergebnisse für den Datenschnitt zum Erreichen des PFS berichtet, jedoch konnten keine Angaben zum Zeitpunkt des Datenschnitts identifiziert werden. Die Angaben zu den Rücklaufquoten unterscheiden sich von denen aus Modul 4. Angaben zu Rücklaufquoten abzüglich Todesfälle oder Entzug der Einwilligungserklärung konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Da die Rücklaufquoten ($\geq 70\%$) nur zu Baseline erfüllt waren, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 16: Rücklaufquoten für die Lebensqualitätsskala des MDASI-THY in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 15. Dezember 2011, gemäß Modul 4 (ITT-Population)

Studie XL184-301 Rücklaufquoten Lebensqualitätsskala MDASI-THY	Cabozantinib N = 219 <i>n (%)</i>	Placebo N = 111 <i>n (%)</i>
<i>Beeinträchtigung im alltäglichen Leben</i>		
Baseline	196 (89,5)	101 (91,0)
Woche 12	132 (60,3)	40 (36,0)
Woche 24	95 (43,4)	17 (15,3)
Woche 48	48 (21,9)	6 (5,4)
Woche 72	21 (9,6)	2 (1,8)
Woche 96	3 (1,4)	0
Woche 108	2 (0,9)	0
Woche 120	1 (0,5)	0

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module.

3.5 Sicherheit

Der pU hat für die Sicherheitsendpunkte Daten zum finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben vom 28. August 2014 dargestellt. Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm betrug 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808), im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232). In Modul 4 wurden post hoc Überlebenszeit-Analysen dargestellt.

In Tabelle 17 wurden die Ergebnisse zu den zusammenfassenden UE dargestellt. Für schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation (Angaben aus Modul 4) führten, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention gezeigt werden. In Modul 4 wurden UE, die mit der Erfassung der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, herausgerechnet. Die zusammenfassenden UE, schwere UE und SUE aus Modul 4 stimmen mit dem Anteil an Personen und Häufigkeiten mit denen aus den Studienunterlagen überein. Im Studienbericht konnten jedoch keine Angaben identifiziert werden, inwieweit UE, die mit der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, herausgerechnet wurden.

Zusätzlich unterscheiden sich die Angaben zu den UE, die zum (permanenten) Studienabbruch führten, zwischen Modul 4 und Studienbericht. Es konnten jedoch keine weiteren Informationen hierzu identifiziert werden.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Studiendauer der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-301 (EXAM) Zusammenfassung der UE	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung³⁾			
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE ⁴⁾	214 (100)	104 (95,4)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴⁾⁵⁾	186 (86,9)	43 (39,4)	2,75 [1,97; 3,83]; < 0,0001
SUE ⁴⁾	114 (53,3)	26 (23,9)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,006
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte ⁶⁾⁷⁾⁸⁾	46 (21,5)	9 (8,3)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁶⁾⁷⁾	50 (23,4)	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,002

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (8; 1.808) und im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232).

²⁾ Gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

³⁾ Es wurden in Modul 4 Angaben zu SOC („Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und PT vorgenommen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. Gemäß Modul 4 wurden diese für die zusammenfassenden Sicherheitsendpunkte herausgerechnet.

⁴⁾ Die Daten zu den Sicherheitsendpunkten zwischen Modul 4 und Studienbericht-Addendum 2 stimmen überein.

⁵⁾ In den Studienunterlagen zum finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28. August 2014) wurden nur UE CTCAE-Grad 3 und 4, nicht jedoch Grad 5, dargestellt. CTCAE-Grad 5 wurde separat in den Studienunterlagen berichtet.

⁶⁾ Ein Abbruch war aufgrund folgender Bedingungen möglich: u. a. Krankheitsprogression (per mRECIST: Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 47,5 vs. 59,5 % bzw. durch das ärztliche Prüfpersonal definiert: 52,1 vs. 65,8 %), aufgrund von UE (21,9 vs. 9,0 %), Entscheidung der/s Teilnehmenden nicht durch UE bedingt (7,3 vs. 15,3 %), Tod (5,9 vs. 4,5 %), klinische Progression (4,6 vs. 6,3 %), keine Behandlung erhalten (2,3 vs. 1,8 %).

⁷⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus

diesem Grund ist, neben dem hohen Verzerrungspotential, die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

⁸⁾ Angaben aus dem Studienbericht; es bleibt unklar, ob bei den Angaben eine Progression der Grunderkrankung mitgerechnet wurde.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 18 sind die UE der Studie XL184-301 (EXAM) dargestellt. Anzahl und Anteil an Personen, insbesondere im Interventionsarm, unterscheiden sich zwischen 1–4 Teilnehmenden (je nach UE) zwischen Modul 4 und Studienbericht. Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienbericht-Addendum 2 dargestellt.

Der Anteil an Personen mit UE war im Interventionsarm überwiegend höher als im Kontroll-Arm. Bei folgenden UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil des Interventionsarms gegenüber dem Kontroll-Arm: SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (HR: 0,20 (95%-KI: [0,07; 0,54]), $p = 0,0005$).

*Tabelle 18: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-301 (EXAM);
Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	58 (27,1) ³⁾	17 (15,6)	k. A. k. A.
Kardiologische Erkrankungen	36 (16,8) ³⁾	11 (10,1)	k. A. k. A.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	26 (12,1) ³⁾	2 (1,8)	k. A. k. A.
Endokrine Erkrankungen	34 (15,9)	4 (3,7)	2,57 [0,90; 7,40]; 0,069
Hypothyreose	26 (12,1)	1 (0,9)	9,21 [1,24; 68,39]; 0,008
Augenerkrankungen	39 (18,2) ³⁾	8 (7,3)	k. A. k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	204 (95,3) ³⁾	67 (61,5)	k. A. k. A.
Abdominale Schmerzen	47 (22,0) ³⁾	8 (7,3)	k. A. k. A.
Obere abdominale Schmerzen	24 (11,2) ³⁾	8 (7,3)	k. A. k. A.
Obstipation	60 (28,0)	6 (5,5)	5,28 [2,28; 12,25]; < 0,0001
Diarrhö	150 (70,1) ³⁾	39 (35,8)	k. A. k. A.
Mundtrockenheit	31 (14,5)	9 (8,3)	1,35 [0,63; 2,87]; 0,433
Dyspepsie	34 (15,9) ³⁾	2 (1,8)	k. A. k. A.

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib¹⁾ N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 109 <i>n (%)</i>	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Dysphagie	33 (15,4)	8 (7,3)	1,67 [0,76; 3,65]; 0,196
Glossodyn timer	25 (11,7)	0 (0,0)	n. b. n. b.
Hämorrhoiden	22 (10,3)	4 (3,7)	k. A. k. A.
Übelkeit	100 (46,7)	23 (21,1)	2,18 [1,38; 3,44]; 0,0006
Mundschmerzen	30 (14,0)	1 (0,9)	14,48 [1,97; 106,45]; 0,0005
Stomatitis	64 (29,9)	3 (2,8)	11,95 [3,75; 38,07]; < 0,0001
Erbrechen	56 (26,2)	2 (1,8)	13,72 [3,34; 56,33]; < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	179 (83,6)³⁾	67 (61,5)³⁾	k. A. k. A.
Asthenie	53 (24,8) ³⁾	16 (14,7)	k. A. k. A.
Fatigue	91 (42,5)	33 (30,3)	1,47 [0,99; 2,20]; 0,055
Schleimhautentzündung	54 (25,2) ³⁾	4 (3,7)	k. A. k. A.
Periphere Ödeme	36 (16,8) ³⁾	13 (11,9) ³⁾	k. A. k. A.
Fieber	26 (12,1)	7 (6,4)	1,37 [0,58; 3,22]; 0,467
Erkrankungen der Leber und Galle	25 (11,7)³⁾	5 (4,6)	k. A. k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	137 (64,0)³⁾	37 (33,9)	k. A. k. A.
Harnwegsinfektion	23 (10,7) ³⁾	3 (2,8)	k. A. k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (21,5)³⁾	12 (11,0)	k. A. k. A.
Untersuchungen	177 (82,7)³⁾	44 (40,4)	k. A. k. A.
Alanin-Aminotransferase erhöht	52 (24,3)	6 (5,5)	4,13 [1,77; 9,65]; 0,0004
Aspartat-Aminotransferase erhöht	51 (23,8)	6 (5,5)	4,11 [1,76; 9,61]; 0,0004
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	24 (11,2) ³⁾	3 (2,8)	k. A. k. A.
Amylase erhöht	20 (9,3) ³⁾	11 (10,1)	k. A. k. A.

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib¹⁾ N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 109 <i>n (%)</i>	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	42 (19,6)	3 (2,8)	7,47 [2,31; 24,12]; < 0,0001
Thyreotropin im Blut erhöht	36 (16,8)	3 (2,8)	4,56 [1,39; 14,92]; 0,006
Lipase erhöht	32 (15,0) ³⁾	13 (11,9)	k. A. k. A.
Gewicht erniedrigt	124 (57,9)	12 (11,0)	5,49 [3,03; 9,95]; < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	143 (66,8)	34 (31,2)³⁾	2,53 [1,74; 3,68] 0,0001
Appetit vermindert	105 (49,1) ³⁾	17 (15,6)	k. A. k. A.
Hypokalzämie	51 (23,8)	5 (4,6)	4,52 [1,80; 11,37]; 0,0004
Hypokaliämie	31 (14,5)	4 (3,7)	2,63 [0,91; 7,55]; 0,063
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	144 (67,3)	51 (46,8)³⁾	k. A. k. A.
Arthralgie	37 (17,3) ³⁾	9 (8,3) ³⁾	k. A. k. A.
Rückenschmerzen	47 (22,0) ³⁾	16 (14,7)	k. A. k. A.
Muskelspasmen	32 (15,0)	5 (4,6)	2,04 [0,78; 5,32]; 0,139
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	24 (11,2)³⁾	4 (3,7)³⁾	k. A. k. A.
Schmerz in einer Extremität	45 (21,0)	13 (11,9)	1,24 [0,66; 2,32]; 0,507
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (4,2)³⁾	11 (10,1)	k. A. k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	150 (70,1)³⁾	35 (32,1)	k. A. k. A.
Schwindelgefühl	33 (15,4)	9 (8,3)	1,33 [0,63; 2,84]; 0,455
Dysgeusie	75 (35,0)	6 (5,5)	6,96 [3,03; 15,99]; < 0,0001
Kopfschmerzen	42 (19,6)	10 (9,2)	1,85 [0,92; 3,73]; 0,078
Parästhesie	22 (10,3) ³⁾	3 (2,8) ³⁾	k. A. k. A.
Psychiatrische Erkrankungen	61 (28,5)	15 (13,8)	1,57 [0,89; 2,80]; 0,118
Schlaflosigkeit	28 (13,1)	9 (8,3)	0,91 [0,42; 1,97]; 0,806

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48 (22,4)³⁾	4 (3,7)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	34 (15,9)³⁾	5 (4,6)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	144 (67,3)	49 (45,0)³⁾	k. A. k. A.
Husten	35 (16,4)	18 (16,5) ³⁾	k. A. k. A.
Dysphonie	47 (22,0) ³⁾	11 (10,1)	k. A. k. A.
Dyspnoe	40 (18,7) ³⁾	20 (18,3)	k. A. k. A.
Epistaxis	25 (11,7)	12 (11,0)	0,84 [0,42; 1,70]; 0,630
Schmerzen im Oropharynx	36 (16,8) ³⁾	6 (5,5)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	186 (86,9)	46 (42,2)	3,91 [2,81; 5,44]; < 0,0001
Alopezie	38 (17,8) ³⁾	2 (1,8)	k. A. k. A.
Trockene Haut	43 (20,1)	3 (2,8)	7,37 [2,28; 23,80]; < 0,0001
Erythem	26 (12,1) ³⁾	2 (1,8)	k. A. k. A.
Änderungen der Haarfarbe	73 (34,1)	1 (0,9)	42,10 [5,85; 302,97]; < 0,0001
Palmar-plantare Erythrodysästhesie	113 (52,8)	2 (1,8)	35,84 [8,86; 145,00]; < 0,0001
Ausschlag	49 (22,9)	11 (10,1)	1,94 [1,00; 3,75]; 0,046
Gefäßerkrankungen	117 (54,7)³⁾	16 (14,7)	k. A. k. A.
Hypertonie	70 (32,7) ³⁾	5 (4,6)	k. A. k. A.

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (8; 1808) und im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1232).

²⁾ Gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

³⁾ Es werden die Ergebnisse aus dem Studienbericht Addendum 2 (30. März 2015) dargestellt. Diese widersprechen sich geringfügig denen des Modul 4.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 19 sind die SUE der Studie XL184-301 (EXAM) für den Datenschnitt 28. August 2014 dargestellt. Anzahl und Anteil an Personen, insbesondere im Interventionsarm, unterscheiden sich zwischen 1–4 Teilnehmenden (je nach UE) zwischen Modul 4 und Studienbericht. Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.

Es zeigte sich für folgendes SUE ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten der Intervention: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR: 3,36 (95%-KI: [1,18; 9,56]); p = 0,016).

Tabelle 19: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib N = 214 n (%)	Placebo N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (15,9)	4 (3,7)	3,36 [1,18; 9,56]; 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (13,6) ³⁾	6 (5,5)	k. A. k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (17,8) ³⁾	7 (6,4)	k. A. ³⁾ k. A. ³⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (8,4) ³⁾	1 (0,9)	k. A. k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	14 (6,5) ³⁾	1 (0,9)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,1) ³⁾	0 (0,0)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (13,6)	7 (6,4)	1,69 [0,73; 3,92]; 0,213
Dyspnoe	2 (0,9) ³⁾	6 (5,5)	k. A. k. A.
Gefäßerkrankungen	12 (5,6) ³⁾	1 (0,9)	k. A. k. A.

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808) und im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232).

²⁾ Gemäß Cox-Regressionsmodell post hoc berechnet für Modul 4. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

³⁾ Es werden die Ergebnisse aus dem Studienbericht Addendum 2 (30. März 2015) dargestellt. Diese unterscheiden sich geringfügig von denen des Modul 4.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Zwischen finalem Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28. August 2014) und Beginn der Erhaltungsphase wurden im Studienbericht-Addendum 2 SUE für die 21 verbliebenen Teilnehmenden (9,8 %) der Interventionsgruppe, die noch Cabozantinib erhalten haben, berichtet. Im Kontroll-Arm erhielt niemand mehr die Prüfmedikation. Es wurden 5 SUE bei 3 Teilnehmenden berichtet. Als SUE genannt wurden: „Plattenepithelkarzinom“, „Nephrolithiasis“, „Pulmonale Embolie“, „Phlebitis“, „Entfernung von Nierensteinen“.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 und 4

In Tabelle 20 sind schwere UE mit CTCAE-Grad 3 und 4 gemäß Studienbericht-Addendum 2 (30. März 2015) für die PT dargestellt. Es erfolgte keine Darstellung inklusive CTCAE-Grad 5. Eine Darstellung schwerer UE auf SOC-Ebene konnte ebenfalls nicht identifiziert werden. Die Anzahl und der Anteil an Personen, insbesondere im Interventionsarm, unterscheiden sich zwischen 1–4 Teilnehmenden (je nach UE) zwischen Modul 4 und Studienbericht. Gemäß Modul 4 sollten jedoch schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 (inklusive Grad 5) dargestellt werden. Es konnten keine Angaben zu schweren UE auf SOC-Ebene in den Studienunterlagen identifiziert werden.

Tabelle 20: Schwere UE CTCAE-Grad 3 und 4 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, aus den Studienunterlagen (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term ²⁾	Cabozantinib ³⁾ N = 214 n (%)	Placebo ³⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.	k. A.
Diarrhö	46 (21,5) ⁵⁾	2 (1,8)	k. A. k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.	k. A.
Asthenie	14 (6,5)	2 (1,8)	2,83 [0,63; 12,71]; 0,155
Fatigue	21 (9,8)	3 (2,8)	2,69 [0,79; 9,16]; 0,099
Leber- und Gallenerkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.
Untersuchungen	k. A.	k. A.	k. A.
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (5,1)	2 (1,8)	1,50 [0,32; 7,04]; 0,606
Amylase erhöht	11 (5,1) ⁵⁾	8 (7,3)	k. A. k. A.
Lipase erhöht	23 (10,7) ⁵⁾	9 (8,3)	k. A. k. A.
Gewicht erniedrigt	20 (9,3)	0 (0,0)	n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	k. A.	k. A.
Appetit vermindert	15 (7,0)	1 (0,9)	4,88 [0,63; 37,71] 0,093
Hypokalzämie	23 (10,7)	0 (0,0)	n. b. n. b.
Hypokaliämie	12 (5,6) ⁵⁾	3 (2,8)	k. A. k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.	k. A.

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term ²⁾	Cabozantinib ³⁾ N = 214 n (%)	Placebo ³⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.	k. A.
Dyspnoe	6 (2,8) ⁵⁾	11 (10,1)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	k. A.	k. A.
Palmar-plantare Erythrodyästhesie	27 (12,6) ⁵⁾	2 (1,8) ⁴⁾	k. A. k. A.
Gefäßerkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.
Hypertonie	19 (8,9) ⁵⁾	0 (0,0)	k. A. k. A.

¹⁾ SOC-Angaben konnten in den Studienunterlagen für CTCAE-Grad 3 und 4 nicht identifiziert werden.

²⁾ PT-Angaben aus dem Studienbericht Addendum 2.

³⁾ Die Expositionszeit (berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 (8; 1808) und im Kontroll-Arm 104,0 (11; 1232) Tage.

⁴⁾ gemäß Cox-Regressionsmodell post hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

⁵⁾ Es werden die Ergebnisse aus dem Studienbericht Addendum 2 (30. März 2015) dargestellt. Diese unterscheiden sich geringfügig von denen des Modul 4.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In Tabelle 21 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten aus Modul 4 dargestellt. Die Angaben zur Anzahl und dem relativen Anteil an Personen aus Modul 4 unterscheiden sich von denen im Studienbericht-Addendum 2.

Im Studienbericht-Addendum 2 wird nur für die SOC „Untersuchungen“ bei der Kontroll-Gruppe ein Anteil an Personen > 5 % mit Therapieabbruch berichtet (Intervention vs. Kontrolle: 3,7 vs. 5,5 %).

Tabelle 21: UE, die zum Therapieabbruch führen mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (7,9)	2 (1,8)
Kardiologische Erkrankungen	11 (5,1)	2 (1,8)
Erkrankungen des Auges	11 (5,1)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (22,0)	7 (6,4)
Abdominalschmerz	15 (7,0)	0 (0,0)
Obstipation	11 (5,1)	1 (0,9)
Diarrhö	28 (13,1)	4 (3,7)
Übelkeit	23 (10,7)	1 (0,9)
Stomatitis	11 (5,1)	0 (0,0)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib¹⁾ N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 109 <i>n (%)</i>
Erbrechen	12 (5,6)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (17,8)	7 (6,4)
Asthenie	11 (5,1)	3 (2,8)
Ermüdung	20 (9,3)	3 (2,8)
Schleimhautentzündung	11 (5,1)	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (14,0)	3 (2,8)
Untersuchungen	35 (16,4)	9 (8,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	13 (6,1)	1 (0,9)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	12 (5,6)	1 (0,9)
Lipase erhöht	7 (3,3)	6 (5,5)
Gewicht erniedrigt	20 (9,3)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (16,8)	5 (4,6)
Appetit vermindert	25 (11,7)	1 (0,9)
Hypokalzämie	16 (7,5)	2 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (15,0)	3 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (14,0)	4 (3,7)
Dysgeusie	15 (7,0)	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (7,9)	3 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (15,4)	4 (3,7)
Dysphonie	11 (5,1)	2 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	38 (17,8)	3 (2,8)
Änderungen der Haarfarbe	11 (5,1)	0 (0,0)
Palmar-plantare Erythrodyästhesie	25 (11,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	25 (11,7)	0 (0,0)
Hypertonie	16 (7,5)	0 (0,0)

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808) und im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232).

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 22 sind die in Modul 4 aufgeführten UE von besonderem Interesse dargestellt. Im Studienbericht-Addendum 2 werden keine UE von besonderem Interesse genannt.

Gemäß pU wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine Darstellung nach Schweregrad vorgenommen. Da in mindestens einem Behandlungsarm weniger als 10 Ereignisse auftraten, wurde auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen in Modul 4 verzichtet.

*Tabelle 22: UE von besonderem Interesse in der Studie XL184-301 (EXAM);
Datenschnitt: 28. August 2014, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation)*

Studie XL184-301 (EXAM) UE von besonderem Interesse	Cabozantinib¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3	9 (4,2)	1 (0,9)	2,94 [0,36; 23,83]; 0,2895
Venenthrombose	19 (8,9)	3 (2,8)	1,92 [0,54; 6,80]; 0,303
Gastrointestinale Perforation	10 (4,7)	0 (0,0)	n. b.
Gastrointestinalen Fistel	4 (1,9)	0 (0,0)	n. b.
Intra-abdominal- oder Beckenabszess	8 (3,7)	0 (0,0)	n. b.
Arterielle Thrombose	7 (3,3)	0 (0,0)	n. b.
Abszess	21 (9,8)	0 (0,0)	n. b.
Nicht-gastrointestinalen Fistel	8 (3,7)	0 (0,0)	n. b.
Osteonekrose	3 (1,4)	0 (0,0)	n. b.
Hepatozellulären Toxizität	6 (2,8)	1 (0,9)	2,69 [0,32; 22,50]; 0,3408
Pankreatitis	6 (2,8)	1 (0,9)	1,45 [0,16; 13,15]; 0,737

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808) und im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232).

²⁾ Post hoc berechnet gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Subgruppenanalysen

Es wurden nur Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nach RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt, dies nur für UE nach SOC und PT mit statistisch signifikanten Unterschieden und wenn in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse auftraten. Es liegen keine Interaktionsterme vor. Es gibt jedoch keine Hinweise aufgrund der berichteten Ergebnisse, dass die Effekte zu den UE in den Subgruppen nicht gleichgerichtet sind.

Es wurden keine Auswertungen für den RAS-Mutationsstatus eingereicht.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cabozantinib

Cabozantinib ist zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Personen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. In der Fachinformation wird angemerkt, dass bei Personen, deren RET-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden sollte. Die zugelassene empfohlene Dosis beträgt 140 mg einmal täglich, entsprechend 175 mg Cabozantinib L-Malat.

In seiner Sitzung am 22 Januar 2015 hat der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses zu Cabozantinib bis zum 1. Juni 2018 befristet [14]. Die befristete Geltungsdauer wurde im weiteren Verlauf bis zum 1. Juli 2021 verlängert [11]. Der Beschluss wurde befristet, da der pU verpflichtet wurde, der EMA zusätzliche Daten über Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Wirkstoffs vorzulegen. „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL184-401 (EXAMINER), in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS-Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden.“ [14]

Die Studie XL184-401 (EXAMINER) wurde in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. Gemäß Befristungsaufgaben sollten auf Grundlage des EPAR [2] Daten der Studie XL184-401 (EXAMINER) zu Dosierung sowie RET- und RAS-Mutationsstatus vorgelegt werden. Es werden in der Studie lediglich zwei unterschiedliche Dosierungen des gleichen Wirkstoffs Cabozantinib ohne einen Komparator in einem Nicht-Unterlegenheits-Design miteinander verglichen. Ca. 70 % der Teilnehmenden hat eine Dosis unter der zulassungsrelevanten Dosierung im Behandlungsarm Cabozantinib 60 mg erhalten. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Ein indirekter adjustierter Vergleich liegt ebenfalls nicht vor.

In die Studie XL184-301 (EXAM) wurden erwachsenen Personen mit histologisch bestätigtem nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC eingeschlossen, was der Zulassungspopulation entspricht. Zudem galt das Kriterium ECOG-Status ≤ 2 , wobei nur 6,1 % der Studienteilnehmenden einen ECOG-Status = 2 bei Einschluss hatten. Sowohl im Interventionsarm (min; max: 20; 86) als auch im Kontroll-Arm (21; 79) waren die Teilnehmenden im Median 55,0 Jahre alt und stammen in beiden Behandlungsarmen zu 50 % aus dem europäischen bzw. zu ca. 30 % aus dem nordamerikanischen Raum. Von einer Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden.

Eine geringe Anzahl an Imbalancen konnten bezüglich Studien- bzw. Patientencharakteristika beobachtet werden. Parameter-Zeit ab Diagnose bis Randomisierung in Jahren (Intervention vs. Placebo: Mittelwert (SD): 5,9 (6,4) vs. 7,3 (7,9)) und Parameter-Zeit seit Metastasierung in Jahren (3,6 (4,7) vs. 4,6 (5,9)). Die Mediane waren jedoch vergleichbar. Der Anteil an Nichtrauchern war im Interventionsarm mit 51 % niedriger als im Kontroll-Arm (66,7 %). Der Anteil an Personen mit Erhalt einer Folgetherapie war im Interventionsarm mit 44 % geringer als im Placebo-Arm (58 %). Am häufigsten wurden in beiden Armen TKI angewandt (Intervention vs. Kontrolle: 27 vs. 41 %), davon Vandetanib mit ca. 20 % in beiden Behandlungsarmen, gefolgt von Cabozantinib mit 2 % im Interventionsarm bzw. 8 % im Kontroll-Arm. Cabozantinib erhielten die Teilnehmenden nach Abbruch der Studienmedikation.

Der Anteil an Personen mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus lag in beiden Behandlungsgruppen bei ca. 35 %; bei ca. 35 % war der Mutationsstatus unbekannt. Im EPAR wurde die Reliabilität der Bestimmung des Mutationsstatus hinterfragt. Neue Angaben und Erkenntnisse hierzu wurden im aktuellen Dossier nicht eingereicht.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Zulassungsstudie XL184-301 (EXAM) ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Personen im Verhältnis 2:1 auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib (N = 219) und Placebo (N = 111) randomisiert wurden, wobei in beiden Behandlungsgruppen supportive Begleitbehandlungen erlaubt waren. Die Randomisierung wurde nach Alter (≤ 65 ; > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem TKI (ja; nein) stratifiziert. Die Studie blieb verblindet bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts („Progressionsfreies Überleben“).

Nach Auswertung des primären Endpunkts (beurteilt durch mRECIST, Datenschnitt: 6. April 2011) wurde die Studie mit Amendment 3 (16. November 2011) entblindet. Nach der Entblindung wurde den Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe erlaubt, eine andere Krebsbehandlung außer Cabozantinib zu wählen, Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sollten weiterhin Cabozantinib gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls erhalten, um die ursprünglich zugeteilten Behandlungsgruppen auch nach der primären Analyse aufrechtzuerhalten. Nach Beendigung der Behandlungsphase mit der Studienmedikation schloss sich eine Nachbeobachtungsphase an, die bis zum Erreichen der notwendigen Anzahl von Ereignissen für die geplante Analyse des Gesamtüberlebens weitergeführt wurde (217 Todesfälle; Datenschnitt: 28. August 2014). In dieser Phase wurde neben den anschließenden Krebsbehandlungen weiterhin die Mortalität erfasst und zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28. August 2014 erhielten 21 Teilnehmende (9,6 %) im Interventionsarm und keine Teilnehmenden im Kontroll-Arm eine Behandlung mit der Studienmedikation.

Gemäß Modul 4 wurde die Studie im September 2020 abgeschlossen. Es bleibt unklar, inwieweit noch Daten erhoben wurden. Der letzte eingereichte Datenschnitt stammt vom 28. August 2014. Gemäß Studienbericht-Addendum 2 vom 30. März 2015 war die Studie noch laufend und ging am 1. Dezember 2014 in die Erhaltungsphase über. In der Erhaltungsphase sollten keine Daten mehr in einer klinischen Datenbank erfasst werden. Es sollten nur Informationen zu UE und SUE gesammelt werden, die zu Dosismodifikation oder Behandlungsabbruch geführt haben. Zu SUE wurde für den Zeitraum zwischen finalem Datenschnitt für das Gesamtüberleben und Eintritt in die Erhaltungsphase (1. Dezember 2014) im Studienbericht-Addendum 2 berichtet (siehe Abschnitt zur Sicherheit 3.5 bzw. 4.6).

Ein Abbruch der Studienmedikation war aus unterschiedlichen Gründen möglich. Der Anteil an Personen, die aufgrund von UE/SUE (nicht mit einer Krankheitsprogression verbunden) abgebrochen haben (Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 22 vs. 9 %), war im Interventionsarm höher, während der Anteil, der aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hat, niedriger war (52 vs. 66 %). Ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE oder Krankheitsprogression kann einen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse haben. Zudem war die mediane Expositionsdauer (in Tagen) im Interventionsarm deutlich höher als im Kontroll-Arm (329 (min, max: 8; 1.808) vs. 104 (11; 1.232)). Nach Abbruch der Studienbehandlung war eine andere Behandlung mit Krebstherapien für beide Gruppen möglich, jedoch blieb die Gruppenzugehörigkeit für alle Endpunkte bis zur in Amendment 3

beschlossenen Entblindung nicht einsehbar für das Studienpersonal und die teilnehmenden Personen. Ein Crossover der Placebo-Gruppe zur Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Aufgrund des Studiendesigns ist auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen. Jedoch sind die oben genannten kritischen Aspekte, wie Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE bzw. Krankheitsprogression oder unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen, für die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene relevant.

4.3 Mortalität

Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt. Die finale Analyse sollte vorgenommen werden sobald 217 Todesfälle eingetreten sind; dies war am 28. August 2014 der Fall.

Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil an Todesfällen im Interventionsarm bei 64 % und im Kontroll-Arm bei 69 %. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden (HR: 0,85 (95%-KI: [0,64; 1,12]); $p = 0,241$). Die Berechnung erfolgte mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren (Alter (≤ 65 ; > 65 Jahre) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein)). Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist ebenfalls stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren. Zensiert wurden alle Teilnehmenden, die die Studie beendet und zum letzten Erhebungszeitpunkt (finaler Datenschnitt für die Analyse zum Gesamtüberleben) noch gelebt hatten. Patientinnen und Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to Follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.

Es wurden a priori definierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Es erfolgte jedoch keine Auswertung nach Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstermen. Für die Nutzenbewertung wurden zur näherungsweisen zusammenfassenden Orientierung die Forest-Plots der a priori und post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse verglichen. Für die ITT-Population waren die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen für den Endpunkt konsistent. Hinweise auf gegensätzliche Effekte zeigten sich bei weißen bzw. nicht-weißen Teilnehmenden und innerhalb des MTC-Krankheitstyps (sporadisch, hereditär oder unbekannt).

Beim post hoc spezifizierten Merkmal „Positiver RET-M918T-Mutationsstatus“ zeigte sich abweichend vom Gesamteffekt ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Cabozantinib mit einem HR: 0,60 (95%-KI: [0,38; 0,94]; $p = 0,026$), während bei negativem und unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus die Effekte nicht statistisch signifikant waren. Der Anteil an Teilnehmenden mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus lag in beiden Behandlungsarmen bei ca. 30 %. Im EPAR wurde die Reliabilität der Bestimmung des Mutationsstatus kritisiert [2]. Im aktuellen Dossier finden sich jedoch keine neuen Informationen zum RET-Mutationsstatus. Zwar wurde eine Subgruppenanalyse zum RAS-Mutationsstatus durchgeführt, da jedoch bei ca. 70 % der Teilnehmenden im Interventionsarm und 83 % der Teilnehmenden im Kontroll-Arm kein RAS-Mutationsstatus bestimmt wurde, wurden die Ergebnisse nicht dargestellt.

In der a priori definierten Sensitivitätsanalyse, bei der für alle anschließenden systemischen Anti-Krebs-Therapien zensiert wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Placebo ($p = 0,018$). Der Anteil an Verstorbenen im Interventionsarm lag bei 44 %, während 56 % zensiert wurden. Im Kontroll-Arm lag der Anteil an Verstorbenen bei 61 % und 39 % wurden zensiert. Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht eingereicht.

Zwar war der Anteil an Personen, die aufgrund von UE/SUE (nicht mit einer Krankheitsprogression verbunden) die Studienmedikation abgebrochen haben, im Interventionsarm höher (Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 22 vs. 9 %), während der Anteil, der aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hat, niedriger war (52 vs. 66 %). Es fand jedoch kein Crossover der Teilnehmenden des Placebo-Arms in den Interventionsarm statt. In beiden Behandlungsgruppen bestand die Möglichkeit der Nachfolgetherapie mit anderen Wirkstoffen. Aufgrund seiner objektivierbaren Ereignisse (unabhängig von subjektiver Interpretierbarkeit) ist der Endpunkt im Allgemeinen gering beeinflussbar, weshalb die Entblindung nach Erreichen des primären Endpunkts („Progressions-freies Überleben“) als ein geringer Einfluss auf das Verzerrungspotential angesehen wird. Zusammenfassend wird von einem niedrigen Verzerrungspotential und einem geringen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Für den finalen Datenschnitt (28. August 2014) wurde das Gesamtüberleben ausgewertet. Für die ITT-Population ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention bei RET-M918T-positiven Personen. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingeschätzt und es wird von einem geringen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen.

4.4 Morbidität

MDASI-THY – Symptomskalen

In Modul 4 werden die Ergebnisse zu den Subskalen des MDASI-THY berichtet. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Beim ersten Teil wird der Schweregrad von 19 Symptomen abgefragt. Davon beziehen sich 13 Fragen auf allgemeine Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen, 6 Fragen sind spezifisch für Schilddrüsenkrebs. In der Nutzenbewertung wird Bezug genommen auf den Datenschnitt vom 15. November 2011 (Modul 4); dieser konnte in den Studienunterlagen in Modul 5 nicht identifiziert werden. Es werden Ergebnisse für den Datenschnitt zum Erreichen des progressionsfreien Überlebens berichtet, jedoch konnten keine Angaben zum Datum identifiziert werden. Angaben zu Rücklaufquoten abzüglich Todesfälle oder Entzug der Einwilligungserklärung konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Da die Rücklaufquoten ($\geq 70\%$) nur zu Baseline erfüllt waren, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Es handelt sich um einen subjektiven Endpunkt, bei dem die Kenntnis der Behandlung einen Einfluss auf die Beantwortung haben kann. Zum Zeitpunkt der Randomisierung war die Studie verblindet, jedoch wurde die Verblindung mit Amendment 3 (16. November 2011), nach Erreichen des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“, aufgehoben. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Teilnehmende zum Zeitpunkt der Entblindung den Fragebogen ausgefüllt haben, wodurch dieser Einfluss nicht abschließend geklärt werden kann.

Die Analysen basieren auf denjenigen Personen, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Da der Endpunkt bis zur Progression erhoben wurde und die mediane Dauer bis zur Krankheitsprogression der Behandlung mit der Studienmedikation für den Cabozantinib-Arm mit 6,7 Monaten fast doppelt so lange war wie für den Placebo-Arm mit 3,4 Monaten, variieren die verfügbaren

Angaben zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume in den beiden Gruppen, variieren die verfügbaren Angaben zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Abbruch der Studienmedikation war aufgrund von UE oder Krankheitsprogression möglich, was einen Einfluss auf die Symptomatik bzw. Lebensqualität haben kann. Infolge der informativ zensierten Erhebung ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Zudem wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird als hoch und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als gering eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Symptome wurden durch den Fragebogen MDASI-THY erhoben. Da die Rücklaufquoten ($\geq 70\%$) nur zu Baseline erfüllt waren, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Das Verzerrungspotential wird als hoch angesehen und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als gering eingeschätzt.

4.5 Lebensqualität

MDASI-THY – Lebensqualitätsskala

Einschränkungen des täglichen Lebens wurden durch eine Subskala mit 6 Items im zweiten Teil des MDASI-THY erhoben. Bei den 6 Fragen handelt es sich um Fragen zu genereller Aktivität, Stimmung, Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Menschen, Gehen und Lebensfreude.

Inwieweit die Subskala jedoch geeignet ist das Konstrukt Lebensqualität widerzuspiegeln, bleibt offen. Es liegen keine Angaben vor, ob eine Faktoranalyse durchgeführt wurde und die Items die drei Aspekte der Lebensqualität umfassen. Jedoch erscheinen die 6 Items die drei Aspekte der Lebensqualität annähernd zu beschreiben, weshalb trotz der oben genannten Einschränkung der zweite Teil des MDASI-THY zur Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt wird.

Das Verzerrungspotential wird als hoch und die Aussagekraft der Ergebnisse wird als gering angesehen. Die Gründe entsprechen denen der Morbiditätssubskalen des MDASI-THY (siehe Abschnitt zur Morbidität).

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde durch 6 Items einer Subskala des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Da die Rücklaufquoten ($\geq 70\%$) nur zu Baseline erfüllt waren, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Das Verzerrungspotential wird als hoch angesehen.

4.6 Sicherheit

Der pU hat für die Sicherheitsendpunkte Daten zum finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 28. August 2014 vorgelegt. Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm betrug 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808) und im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232). Seitens des pU wurden für das Dossier post hoc Überlebenszeit-Analysen eingereicht und Hazard Ratios (95%-KI) für die zusammenfassenden UE sowie auf SOC- und PT-Ebene für alle UE, SUE, schwere UE und UE von besonderem Interesse berechnet. Die Darstellung der Effektschätzer anhand von Hazard Ratios wird als adäquat angesehen, da die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigt werden.

In Modul 4 werden bei den zusammenfassenden UE, UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung angegeben. Diese entsprechen bei der zusammenfassenden Darstellung aller UE und SUE den Angaben im Studienbericht. Es wurden in Modul 4 für zusammenfassende UE, SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, die UE der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und dieser SOC zugehörige PT herausgerechnet. Im Studienbericht-Addendum 2 für den letzten Datenschnitt (28. August 2014) finden sich jedoch keine Informationen, inwieweit eine Erfassung mit bzw. ohne UE, die mit einer Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, vorgenommen wurden.

Die im Studienbericht angegebene Anzahl an Personen mit zusammengefassten UE, die zum Therapieabbruch führten, war mit 46 Teilnehmenden im Interventionsarm höher, als die in Modul 4 angegebene Anzahl mit 50 Teilnehmenden. Jedoch werden im Studienbericht die UE, die zu einem permanenten Therapieabbruch führten, bei den zusammengefassten UE angegeben. Es bleibt unklar, ob bei den Angaben aus dem Studienbericht eine Progression der Grunderkrankung mitgerechnet wurde. Im Studienbericht wurden UE CTCAE-Grad 3 und 4 als schwere UE nur auf PT-Ebene im Studienbericht definiert; CTCAE-Grad 5 ist hierbei jedoch nicht mitumfasst. Gemäß Modul 4 wurden jedoch UE ab CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt. Es bleibt unklar, inwieweit für Modul 4 auch UE CTCAE-Grad 5 bei schweren UE mitgerechnet wurden.

Es finden sich zudem numerisch geringe Abweichungen in der Anzahl (ca. 1-4 Personen) an Personen mit UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, auf SOC- und PT-Ebene zwischen Modul 4 und dem Studienbericht. Angaben, wie es zu den Diskrepanzen kommt, konnten nicht identifiziert werden.

Zusammenfassend war der Anteil an zusammenfassenden UE, SUE und schweren UE im Interventionsarm signifikant höher als im Kontroll-Arm. Auch bei den UE, SUE und schweren UE war der Anteil an UE im Interventionsarm numerisch oder statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm. Es traten 5 SUE bei 3 Teilnehmenden zwischen dem finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben (28. August 2014) und dem Beginn der Erhaltungsphase auf. Weitere Angaben konnten nicht identifiziert werden.

In Modul 4 wurden UE von besonderem Interesse dargestellt. Diese Bezeichnung findet sich jedoch nicht in den Studienunterlagen. Die UE werden als „UE, die mit VEGF-Inhibitoren assoziiert sind“ bezeichnet. Die in Modul 4 dargestellten UE von besonderem Interesse stimmen jedoch nur bedingt mit diesen UE überein. Bei den Ergebnissen zeigt sich ein numerisch höherer Anteil an UE im Interventionsarm als im Kontroll-Arm. Im Kontroll-Arm traten überwiegend keine UE von besonderem Interesse auf.

Es erfolgte jedoch keine Auswertung nach Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstermen. Für die Nutzenbewertung wurden zur näherungsweisen zusammenfassenden Orientierung die Forest-Plots der a priori und post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse verglichen.

Subgruppenanalysen für RET-M918T-Mutationsstatus wurden gemäß pU nur durchgeführt für UE nach SOC und PT mit statistisch signifikanten Unterschieden und wenn in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse auftraten. Es wurde keine Auswertung nach Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstermen durchgeführt. Die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT waren in allen Subgruppen (positiv; negativ; unbekannt) gleichgerichtet.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung war die Studie verblindet, jedoch wurde die Verblindung mit Amendment 3 (16. November 2011), nach Erreichen des primären Endpunkts „Progressionsfreies

Überleben“, aufgehoben und der Endpunkt im offenen Studiendesign bis zum finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben (28. August 2014) erhoben. Aufgrund des zum Teil subjektiven Charakters des Endpunkts kann die Kenntnis der Behandlung einen Einfluss auf die Erhebung haben. Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, eingeschränkt. Zusätzlich kommen Unsicherheiten bezüglich der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse zwischen Modul 4 und den Studienunterlagen hinzu. Insgesamt wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Es wurden Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten für den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben (28. August 2014) eingereicht. Es finden sich numerisch geringe Abweichungen im Anteil an Personen mit UE, SUE und bei den zusammenfassenden UE. Im Interventionsarm war im Vergleich zum Kontroll-Arm überwiegend der Anteil an UE, SUE, schweren UE und UE von besonderem Interesse zusammenfassend bzw. auf SOC- und PT-Ebene numerisch oder statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist eingeschränkt.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Cabozantinib soll nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Therapie von Erwachsenen mit medullärem Schilddrüsenkarzinom hat.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Cabozantinib ist zugelassen für die Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Nutzenbewertung von Cabozantinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie XL184-301 (EXAM). Es handelt sich bei der Studie um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib und Placebo randomisiert wurden. Die Randomisierung wurde nach Alter (≤ 65 ; > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit TKI (ja; nein) stratifiziert. Die Studie blieb verblindet bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts („Progressionsfreies Überleben“).

Es fand bereits eine Bewertung der Studie statt. In seiner Sitzung am 22 Januar 2015 hat der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses zu Cabozantinib bis zum 1. Juni 2018 befristet [14]. Die ursprünglich bis zum 1. Juni 2018 befristete Geltungsdauer wurde auf Antrag des pU zum 1. Juli 2021 verlängert. Der Beschluss wurde befristet, da der pU verpflichtet ist der EMA zusätzliche Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Wirkstoffs vorzulegen. „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL184-401 (EXAMINER), in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS- Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden.“ [14]. Die Studie XL184-401 (EXAMINER) wurde im Anhang dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Cabozantinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Studie XL184-301 (EXAM) für den finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28. August 2014)

Endpunkt	Cabozantinib ¹⁾ N = 219	Placebo ¹⁾ N = 111	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾	Effekt
Gesamtüberleben³⁾				
Todesfälle, n (%)	141 (64,4)	77 (69,4)	0,85 [0,64 1,12]; 0,241	$\leftrightarrow$
Zensurierungen, n (%) ⁴⁾	78 (35,6)	34 (30,6)		
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	26,6 [23,20, 31,61]	21,1 [16,39, 32,36]		
Morbidität				
MDASI-THY – Symptomskalen ⁵⁾	n. b.	n. b.	n. b.	
Lebensqualität				
MDASI-THY – Lebensqualitätsskala ⁵⁾	n. b.	n. b.	n. b.	

Endpunkt	Cabozantinib ¹⁾ N = 219	Placebo ¹⁾ N = 111	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾	Effekt
Sicherheit⁶⁾				
<i>Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung⁷⁾</i>				
UE ⁸⁾ , n (%)	214 (100)	104 (95,4)	-	
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁸⁾⁹⁾ , n (%)	186 (86,9)	43 (39,4)	2,75 [1,97; 3,83]; <0,0001	↓
SUE ⁸⁾ , n (%)	114 (53,3)	26 (23,9)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,0022	↓
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁰⁾¹¹⁾ , n (%)	50 (23,4)	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,0022	↓
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ , n (%)	46 (21,5)	9 (8,3)	k. A. k. A.	n. b.
<i>UE von besonderem Interesse¹³⁾</i>				
Jegliche UE von besonderem Interesse	k. A.	k. A.	k. A.	n. b.
Nicht-ZNS-Hämorrhagie Grad ≥ 3 , n (%)	9 (4,2)	1 (0,9)	2,94 [0,36; 23,83]; 0,2895	↔
Venenthrombose, n (%)	19 (8,9)	3 (2,8)	1,92 [0,54; 6,80]; 0,303	↔
Gastrointestinale Perforation, n (%)	10 (4,7)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Gastrointestinale Fistel, n (%)	4 (1,9)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Intra-abdominal- o. Beckenabszess, n (%)	8 (3,7)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Arterielle Thrombose, n (%)	7 (3,3)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Abszess, n (%)	21 (9,8)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Nicht-gastrointestinale Fistel, n (%)	8 (3,7)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Osteonekrose, n (%)	3 (1,4)	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b.
Hepatozelluläre Toxizität, n (%)	6 (2,8)	1 (0,9)	2,69 [0,32; 22,50]; 0,3408	↔
Pankreatitis, n (%)	6 (2,8)	1 (0,9)	1,45 [0,16; 13,15]; 0,737	↔

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808) und im Kontroll-Arm 104,0 (11; 1.232).

²⁾ HR ist berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren (Alter ≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist ebenfalls stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren.

³⁾ Für die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse für den RET-M918-Mutationsstatus wurde nur für die positiv getesteten Teilnehmenden ein statistisch signifikanter Vorteil der Intervention gegenüber der Kontrolle beobachtet (HR: 0,60 (95%-KI: [0,38; 0,94]); p = 0,026.).

⁴⁾ Zensiert wurden alle Personen, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (finaler Datenschnitt für OS-Analyse) noch gelebt hatten. Personen, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to Follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.

- ⁵⁾ Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet, da die Rücklaufquoten nicht erfüllt wurden (< 70 %).
- ⁶⁾ Bei den Sicherheitsendpunkten auf SOC- und PT-Ebene unterscheiden sich die Angaben um die Anzahl an Personen geringfügig um ein bis vier Personen.
- ⁷⁾ Gemäß Modul 4 wurden UE zu SOC („Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und PT herausgerechnet, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.
- ⁸⁾ Die Ergebnisse zu den zusammenfassenden UE zwischen Modul 4 und Studienbericht-Addendum 2 stimmen überein.
- ⁹⁾ Gemäß Modul 4. Die Ergebnisse zu den zusammenfassenden UE wird auch für UE CTCAE-Grad 3 und 4 im Studienbericht angegeben. In den Studienunterlagen zum finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28.08.2014) wurden nur UE CTCAE-Grad 3 und 4 dargestellt, nicht jedoch Grad 5. CTCAE-Grad 5 wurde separat in den Studienunterlagen berichtet. Schwere UE wurden in den Studienunterlagen auf PT-Ebene berichtet. Angaben zu schweren UE auf SOC-Ebene konnten nicht identifiziert werden.
- ¹⁰⁾ Ein Abbruch war aufgrund folgender Bedingungen möglich: u. a. Krankheitsprogression (per mRECIST: Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 47,5 vs. 59,5 % bzw. durch das ärztliche Prüfpersonal definiert: 52,1 vs. 65,8 %), aufgrund von UE (21,9 vs. 9,0 %), Entscheidung der/s Teilnehmenden nicht durch UE bedingt (7,3 vs. 15,3 %), Tod (5,9 vs. 4,5 %), klinische Progression (4,6 vs. 6,3 %), keine Behandlung erhalten (2,3 vs. 1,8 %).
- ¹¹⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund ist, neben dem hohen Verzerrungspotential, die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.
- ¹²⁾ Angaben aus dem Studienbericht; es bleibt unklar, ob bei den Angaben eine Progression der Grunderkrankung mitgerechnet wurde.
- ¹³⁾ Angaben aus Modul 4. Im Addendum 2 des Studienberichts (30. März 2015) zum aktuellsten Datenschnitt (28. August 2014) werden keine UE von besonderem Interesse berichtet. Die dargestellten Ergebnisse finden sich nur in Modul 4.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al.** Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89(7):1634-1646.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Cometriq (International non-proprietary name cabozantinib): European public assessment report EMEA/H/C/002640/0000 [online]. 19.12.2013. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 20.09.2021].
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cometriq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Exelixis.** An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer (XL184-301); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 21.04.2008.
4. **Exelixis.** An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer (XL184-301); clinical study report [unveröffentlicht]. 09.05.2012.
5. **Exelixis.** An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer (XL184-301); clinical study report- safety addendum [unveröffentlicht]. 20.09.2012.
6. **Exelixis.** An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer (XL184-301); clinical study report - addendum 2 [unveröffentlicht]. 30.03.2015.
7. **Exelixis.** An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer (XL184-301); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 07.02.2011.
8. **Exelixis.** 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 (XL184-401); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 24.05.2013.
9. **Exelixis.** 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 (XL184-401); clinical study report [unveröffentlicht]. 16.03.2021.
10. **Exelixis.** 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 (XL184-401); statistical analysis plan; version 2 [unveröffentlicht]. 02.06.2020.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 1. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 29.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4482/2020-10-01_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-121_BAnz.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 6. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 29.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3803/2019-06-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_Verlaengerung-Befristung_D-121_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 18. Januar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 29.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3194/2018-01-18_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-121_BAnz.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 29.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf.
15. **Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al.** Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Oncology* 2009;76(1):59-68.
16. **IPSEN Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Anhang 4-G: Cabozantinib (COMETRIQ), Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.06.2021.
17. **IPSEN Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Cabozantinib (COMETRIQ), Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.06.2021.

Anhang

In seiner Sitzung am 22 Januar 2015 hat der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses zu Cabozantinib bis zum 1. Juni 2018 befristet [14] und anschließend bis zum 1. Juli 2021 verlängert [11]. Der Beschluss wurde befristet, da der pU verpflichtet ist der EMA zusätzliche Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Wirkstoffs vorzulegen. „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL184-401, in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS- Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden.“ [14]

Die Studie wird in der Nutzenbewertung ergänzend aufgenommen und im Anhang dargestellt. Gemäß Befristungsaufgaben sollten auf Grundlage des EPAR Daten der Studie XL184-401 (EXAMINER) zu Dosierung und RET- und RAS-Mutationsstatus vorgelegt werden. Es werden in der Studie zwei unterschiedliche Dosierungen des gleichen Wirkstoffs miteinander verglichen. Von den Teilnehmenden des Behandlungsarms Cabozantinib 60 mg haben bis zu 70 % eine Dosisreduktion zu einer nicht-zulassungskonformen Dosierung erhalten. Aus diesem Grund können die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt werden. Ein indirekter adjustierter Vergleich liegt ebenfalls nicht vor.

A 1. Aufbau und Design der Studie XL184-401 (EXAMINER)

Tabelle 24: Charakterisierung der Studie XL184-401 (EXAMINER)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Bei Studie XL184-401 (EXAMINER) handelt es sich um eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Cabozantinib (XL184) in einer täglichen Dosierung von 60 mg (Tabletten) im Vergleich zu 140 mg (Kapseln) bei Personen mit progressivem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkrebs unter Verwendung eines Nicht-Unterlegenheits-Studiendesigns. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach RET-M918-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt). Ein unbekannter RET-M918-Mutationsstatus war bei bis zu 10 % der Teilnehmenden möglich. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. <u>Behandlungsphasen</u> • Screening-Phase: Screening innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Behandlungsphase: Erhalt der Studienmedikation (Cabozantinib 60 mg oder 140 mg täglich). Dosisreduktionen und Unterbrechungen der Therapie mit Cabozantinib waren bei einer Toxizität zulässig. • Nachbeobachtungsphase: Durchführung einer Visite mindestens 30 (+ 14) Tage nach der Entscheidung zum Abbruch der Studienbehandlung. Follow-up-Informationen (Überlebensstatus und nachfolgende Krebstherapie) sollten weiterhin alle 12 Wochen ($\pm$ 15 Tage) durch das ärztliche Prüfpersonal (oder einen Beauftragten) gemäß Protokoll eingeholt werden, bis der PFS-Status bestimmt wurde. Teilnehmende konnten eine Weiterbehandlung mit dem Prüfpräparat erhalten bei vorliegender Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal), sofern das ärztliche Prüfpersonal einen Vorteil in der Weiterbehandlung im Vergleich zu den Risiken sah. Die Teilnehmenden sollten alle 12 Wochen an Visiten zur radiologischen Beurteilung des Tumors teilnehmen. Die radiologischen Untersuchungen sollten abgebrochen werden, insofern eine weitere Anti-Krebs-Behandlung, Strahlentherapie oder eine Operation von Läsionen erforderlich war.

Charakteristikum	Beschreibung
	Weitere Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation waren: • Kein klinischer Vorteil, beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal (u. a. radiologische Krankheitsprogression, klinische Verschlechterung, bedingt durch Krankheitsprogression, und geringe Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung durch Studienmedikation bzw. supportive Therapie). • Nicht-akzeptierbare UE, die, nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals, möglicherweise mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen könnten. • Spezifische UE (definiert im Protokoll u. a. gastrointestinale Störungen, wie Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis und Mukositis; hepatische Störungen, hämatologische Störungen, Fatigue, Anorexie, Gewichtsverlust; dermatologische Störungen, wie palmar-plantare Erythrodyästhesie). • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung einer Prüfmedikation oder eines Medizinprodukts. • Therapieunterbrechung für mindestens 6 Wochen aufgrund von UE, außer eine Weiterbehandlung wurde durch Sponsor genehmigt). • Entblindung vor der Erhaltungsphase. Sofern genügend Daten für die Auswertung der Endpunkte gesammelt wurden, geht die Studie in die Erhaltungsphase über, bei der die Teilnehmenden unverblindet die Studienmedikation gemäß Behandlungsarm erhalten. Daten (zu Sicherheit und Tumorbestimmung), die in dieser Behandlungsphase gesammelt wurden, gehen nicht in den Studienbericht ein.
Population	Einschlusskriterien • Eine histologisch bestätigte Diagnose eines MTC. • Alter ≥ 18 Jahre: • Verfügbarkeit von Tumorgewebe zum Versand an das Zentrallabor nach vorheriger Bestimmung des RET-Mutationsstatus. ◦ Für Teilnehmende 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 Tumورprobe nicht zur Verfügung stand, musste während des Screenings eine Tumorbioptie erfolgen. ◦ Teilnehmende mit Dokumentation einer im Tumorgewebe gefundenen RET- oder RAS-Mutation mussten keine aktuelle Tumorgewebeprobe einreichen; der Bericht, der die RET- oder RAS-Mutation nachweist, musste jedoch vor Randomisierung der Teilnehmenden vom Sponsor geprüft und genehmigt worden sein. ◦ Für Teilnehmende mit Dokumentation einer erblichen RET-Mutation (d. h. Pathologiebericht, der das Vorhandensein einer spezifischen RET-Mutation in einer Blutprobe nachweist) war keine Tumorgewebeprobe erforderlich. Eine Überprüfung und Genehmigung des RET-Mutationsberichts durch den Sponsor war vor Randomisierung der Teilnehmenden erforderlich. • Metastasiertes MTC, beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal mittels CT, MRT, Knochenscan, PET-Scan oder Röntgenaufnahme innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. • Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1, beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal mittels CT- oder MRT-Aufnahmen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. • Eine dokumentierte PD mittels CT, MRT, PET-Scan, Knochenscan oder Röntgenuntersuchung, beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß RECIST 1.1 anhand geeigneter, innerhalb von 4 Monaten vor Randomisierung getätigter Aufnahmen im Vergleich zu Aufnahmen, die 14 Monate vor den aktuellen Aufnahmen gemacht wurden.

Charakteristikum	Beschreibung
	- o Der PET-Scan kann zur Feststellung der PD nur bei Auftreten neuer Läsionen verwendet werden (nicht zur Dokumentation der Zunahme von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen). - o Knochenscan oder Röntgenaufnahmen können zur Feststellung der PD nur bei Auftreten neuer Läsionen im Knochen verwendet werden (nicht zur Dokumentation der Zunahme von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen). • Regeneration von einer Toxizität, die im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung stand, oder Reduktion der Toxizität auf CTCAE (Version 4.0) $\leq$ Grad 1 es sei denn, die UE waren klinisch nicht signifikant und/oder stabil unter unterstützender Therapie. • ECOG-Status ≤ 1 zum Zeitpunkt des Screenings. • Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, basierend auf den folgenden Labor-kriterien aus Untersuchungen, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wurden: - o Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ - o Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ - o Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ - o Bilirubin $\leq 1,5$-fach über ULN (für Personen mit Morbus Meulengracht: Bilirubin $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$) - o ALT und AST $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ - o Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder Kreatinin-Clearance 50 ml/min (unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung) - o Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis $\leq 1 \text{ mg/mg}$ ($\leq 113,1 \text{ mg/mmol}$) oder 24h-Urin-Protein $< 1 \text{ g}$ - o Prothrombinzeit / INR oder partielle Thromboplastinzeit-Testergebnisse $\leq 1,3 \times \text{ULN}$ Wesentliche Ausschlusskriterien • Vorherige Behandlung mit Cabozantinib • Vorherige Behandlung mit einem niedermolekularen Kinase-Inhibitor oder einer Hormontherapie (einschließlich Kinase-Inhibitoren oder Hormonen in klinischen Studien) innerhalb von 28 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffs oder aktiver Metaboliten. • Vorherige Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder anti-angiogenetische Therapie) innerhalb 28 Tagen vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C). • Strahlentherapie innerhalb von 28 Tagen (14 Tage bei Bestrahlung von Knochenmetastasen) oder Radionuklidtherapie (z. B. I-131 oder Y-90) innerhalb von 42 Tagen (6 Wochen) vor der Randomisierung. Die Probandin / Der Proband ist nicht teilnahmeberechtigt, wenn es klinisch relevante, anhaltende Komplikationen durch eine vorherige Strahlentherapie gibt. • 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 die Patientin / der Patient nicht ohne Kortikosteroide oder Antikonvulsiva-Behandlung für ≥ 10 Tage stabil ist. • Gleichzeitige Antikoagulation in therapeutischen Dosen mit oralen Antikoagulantien (z. B. Warfarin, direkte Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren) oder mit Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopidogrel). Hinweis: Niedrig dosiertes Aspirin zur Kardioprotektion (gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien), niedrig dosiertes Warfarin ($< 1 \text{ mg/Tag}$) und niedrig dosierte niedermolekulare Heparine sind erlaubt. • Unkontrollierte, signifikante zwischenzeitliche oder kürzlich aufgetretene Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Erkrankungen: - o Kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich ▪ symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris oder schwere Herzrhythmusstörungen;

Charakteristikum	Beschreibung
	▪ unkontrollierte Hypertonie, definiert als anhaltender Blutdruck > 150 mmHg systolisch oder > 100 mmHg diastolisch trotz optimaler antihypertensiver Behandlung; ▪ Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacke), Myokardinfarkt oder ein anderes ischämisches Ereignis innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung; ▪ thromboembolisches Ereignis innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. - o Gastrointestinale Erkrankungen einschließlich solcher, die mit einem hohen Risiko für Perforation oder Fistelbildung verbunden sind. - o 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. - o Kavitierende pulmonale Läsion(en) oder endobronchiale Erkrankung. - o Läsion, die in ein großes Blutgefäß eindringt (z. B. Lungenarterie, Aorta, Halsschlagader oder Vena cava). - o Klinisch signifikantes Blutungsrisiko 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. - o Andere klinisch bedeutsame Erkrankungen wie ▪ aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erfordert, bekannte HIV-Infektion oder bekannte Erkrankung im Zusammenhang mit dem erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS); ▪ schwere nicht heilende Wunden/Geschwüre/Knochenbrüche; ▪ Malabsorptionssyndrom; ▪ nicht kompensierte/symptomatische Hypothyreose; ▪ vorherige Transplantation von soliden Organen. Korrigiertes QT-Intervall, berechnet nach der Fridericia-Formel (QTcF), > 500 ms innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. Hinweis: Wenn das QTcF im ersten EKG > 500 ms war, sollten insgesamt drei EKG durchgeführt werden. Wenn der Durchschnitt der drei QTcF ≤ 500 ms war, war eine Teilnahme zulässig. • Diagnose einer anderen malignen 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.
Intervention und Zahl der Patienten	Intervention: 1 × täglich 60mg-Cabozantinib-Tabletten + Placebo-Kapseln oral Kontrolle: 1 × täglich 140mg Cabozantinib-Kapseln + Placebo-Tabletten oral
Ort und Zeitraum der Durchführung	Durchführung in 45 Studienzentren in 14 Ländern: Kroatien, Frankreich, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Spanien, Schweden, Australien, Kanada, Israel, Russland und Südkorea. • Einschluss erste Person: 25. Februar 2015 • Einschluss letzte Person: 2. Juni 2020 • Letzte Studienvisite: k. A. • Datenschnitt: 15. Juli 2020 • Interimsstudienbericht: 16. März 2021

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben gemäß RECIST 1.1. Sekundärer Endpunkt Objektive Ansprechrates gemäß RECIST 1.1. Zusätzliche Endpunkte • Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib, bewertet anhand von UE und Häufigkeit von Dosismodifikationen. • Pharmakokinetik von Cabozantinib. • Biochemisches Ansprechen auf Cabozantinib untersucht mittels Plasmatumormarker inklusive CTN und CEA. • Pharmakodynamische Effekte von Cabozantinib auf Plasmabiomarker des Signalwegs, das durch Cabozantinib inhibiert wird, und den Knochenumsatz. • Korrelation von Mutationen in somatischen und Keimzellen mit Tumorsprechen oder Tumor-Resistenz, Exposition mit Cabozantinib und/oder Toxizität (beschränkt auf Subgruppe mit RET-M918T-Mutation).
Subgruppenanalysen	Für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtansprechen“ waren Subgruppenanalysen a priori 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-radiologische Anti-Krebs-Therapie für MTC (ja; nein) • Anzahl der vorangegangenen systemischen nicht-radiologischen Anti-Krebs-Therapie für MTC (0; 1; 2; ≥ 3) • Vorangegangene Strahlentherapie (ja; nein) Post hoc wurde für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Sicherheit“ folgende Subgruppenanalyse durchgeführt: RET-M918T-Mutationsstatus bei Randomisierung gemäß IxRS (positiv; negativ; unbekannt)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CEA: Carcino-embryonisches Antigen; CRF: Case Report Form; CTN: Calcitonin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; INR: International Normalized Ratio; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; MRT: Magnetresonanztomographie; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; PD: Progressive Erkrankung; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RAS: Rat sarcoma; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalwerts.

Amendments

Es existieren insgesamt 4 Protokollamendments (Amendment 1.0: 21. März 2014; Amendment 2.0: 8. August 2014; Amendment 3.0: 1. September 2015; Amendment 4.0.: 14. Juni 2018). Es werden nur wesentliche Änderungen ab Einschluss der/des ersten Teilnehmenden (25. Februar 2015) dargestellt.

Amendment 3.0 (1. September 2015)

- 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 den Überlebensstatus und auf nachfolgende Krebstherapien zu beobachten.
- Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien:
 - o 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 eine Probandin / einen Probanden dem M918T-RET-negativen Stratum zuzuordnen, ohne zusätzliche Tumorproben zu gewinnen oder zu analysieren.
 - o 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.
 - o Ausschlusskriterium 1: Der Ausschluss von Personen, die in den Cabozantinib-Studien mit Placebo behandelt wurden und deren endgültige Analysen noch ausstehend waren, wurde entfernt, da alle Analysen für die Studie XL184-301 (EXAM) zum Zeitpunkt der Protokolländerung abgeschlossen waren.
 - o Ausschlusskriterien 2, 3 & 4: Klarstellung, 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.
- Nachweis einer lokalen Therapie wurde als Voraussetzung für den Behandlungsabbruch zum Ziel der Verlangsamung einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung hinzugefügt.
- Es wurde zur Klarstellung eine Textpassage hinzugefügt, dass die Erfassung des Überlebensstatus aus öffentlichen Aufzeichnungen für Personen, die aus der Studie ausgeschieden waren, entsprechend lokaler Vorschriften durchgeführt werden soll, um alle PFS-Ereignisse zu erfassen, die für die Analyse des primären Endpunkts erforderlich waren.
- Angaben zum Umgang bezüglich der Erfassung der Sicherheitsdaten wurden hinzugefügt/aktualisiert:
 - o Streichung der Passage zur Nachbeobachtung von Behandlungen der palmar-plantaren Erythrodyästhesie Grad 3, nachdem für 2 Wochen Grad 2 ohne Verbesserung des Syndroms aufgetreten ist.
 - o Tumorcharakteristika sollten bei allen Personen vor der Rekrutierung sorgfältig evaluiert werden, um Risiken einer potentiellen Fistel bei Personen mit Trachealtumorbeteiligung zu identifizieren.
- Streichung der Passage zur Einschränkung der Einnahme von Magensäure-modifizierenden Mitteln, um mit den aktuellsten Pharmakokinetik- und Sicherheitsinformationen übereinzustimmen.

Amendment 4.0 (14. Juni 2018)

- Die Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung wurden dahingehend modifiziert, dass die Probanden die Studienbehandlung fortsetzen konnten, sofern die Prüfer eine Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 feststellten und der Meinung sind, dass der klinische Nutzen der Cabozantinib-Behandlung für die Probandin / den Probanden immer noch die Risiken überwiegt. In früheren Versionen des Prüfplans mussten die Probanden die Studienbehandlung, aufgrund des vom ärztlichen Prüfpersonal festgestellten Fortschreitens der Erkrankung gemäß RECIST 1.1, abbrechen.
- Der Zeitraum für die radiologische Tumorbeurteilung wurde entsprechend aktualisiert, um Personen zu berücksichtigen, die die Studienbehandlung, trotz des über das ärztliche Prüfpersonal über RECIST 1.1 definierte Fortschreiten der Erkrankung hinaus, fortsetzten. Der Zeitraum für die radiologische Tumorbeurteilung wurde verlängert (und die Scans wurden an das BIRC übermittelt) bis zum spätmöglichen (zuvor früheren) Zeitpunkt von 12 Wochen nach der zu Beginn bereits vom ärztlichen Prüfpersonal definierten fortschreitenden Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Datum der Entscheidung, die Studienbehandlung dauerhaft abubrechen. Die radiologische Tumorbeurteilung sollte jedoch abgebrochen werden, wenn eine nachfolgende systemische Krebstherapie, Strahlentherapie oder Operation, die die Tumorerkrankung(en) betraf, eingeleitet wurde, bevor diese Kriterien erfüllt waren.
- Die Stichprobengröße der Studie wurde von den ursprünglich geplanten ca. 188 Personen auf bis zu 250 Personen erhöht, um sicherzustellen, dass die für die primäre Wirksamkeitsanalyse erforderliche Anzahl der kumulativen PFS-Ereignisse (≥ 150) erfüllt werden konnte. Die primäre Auswertung zum Wirksamkeitsendpunkt wurde nicht modifiziert.
- Für Personen, die die Studienbehandlung in der Erhaltungsphase abbrachen, war eine Nachbeobachtungsuntersuchung erforderlich (zuvor lag dies im Ermessen der Prüfer).
- Um die Vollständigkeit der verblindeten Bewertung des primären Endpunkts zu gewährleisten, wurde verdeutlicht, dass die Probanden unter der verblindeten Studienbehandlung verbleiben sollten, bis ein im Protokoll definierter Grund für den Abbruch der Behandlung vorlag.
- Es erfolgte eine Klarstellung der Beschreibung der Studienbehandlung während der Erhaltungsphase, 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.

Spezielles Vorgehen während der globalen COVID-19-Pandemie

Es wurden Änderungen im Studienablauf vorgenommen, die jedoch keinen Einfluss auf die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Juli 2020 darstellen sollen.

Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
60mg-Cabozantinib-Tablette einmal täglich in Form von 60mg- und – im Fall von Dosisreduktionen – 20mg-Tabletten; Cabozantinib-angepasste Placebo-Kapseln einmal täglich in Form von 80mg- und 20mg-Kapseln. Als Startdosis wird 60 mg verwendet. Eine erste Dosisreduktion bei Auftreten von Toxizität erfolgt auf 40 mg, eine zweite auf 20 mg. Die Einnahme soll abends 2 Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen.	140mg-Cabozantinib-Kapseln einmal täglich in Form von 80mg- und 20mg-Kapseln; Cabozantinib-angepasste Placebo-Tabletten einmal täglich in Form von 60mg- und – im Fall von Dosisreduktionen – 20mg-Tabletten. Als Startdosis wird 140 mg verwendet. Eine erste Dosisreduktion bei Auftreten von Toxizität erfolgt auf 100 mg, eine zweite auf 60 mg. Die Einnahme soll abends 2 Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen.
Nicht erlaubte Begleittherapien • Andere Prüfpräparate. • Jegliches Medikament oder pflanzliches Präparat zur spezifischen Behandlung von MTC. • Therapeutische Dosen einer oralen Antikoagulation (u. a. Warfarin, Warfarin-basierte Präparate, Thrombin oder FXa-Inhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel. • Andere Anti-Krebs-Therapien (u. a. Chemotherapie, Immuntherapie, Radionuklide). Begleittherapien, die vermieden werden sollten • Eine lokale Anti-Krebs-Behandlung, inklusive palliative Strahlentherapie, Ablation, Embolisation oder Operationen, die sich auf die Tumorerkrankungen auswirken, sollte erst dann durchgeführt werden, wenn die radiologischen Tumorbeurteilungen und die Studienmedikation gemäß den im Protokoll festgelegten Kriterien beendet wurden. Falls klinisch unvermeidbar, sollte die Therapie unterbrochen werden und das ärztliche Prüfpersonal sollte mit dem Sponsor etwaige Sicherheitsbedenken besprechen (z. B. die Dauer der Behandlungsunterbrechung). Daten für bestimmte Endpunkte von Probanden, die eine solche Intervention erhalten, können als nicht auswertbar betrachtet werden (und können zensiert werden oder ein Datum der Progression zugewiesen werden). Werden solche Therapien eingesetzt, um die Progression der Grunderkrankung einer/s Teilnehmenden zu verzögern, sollte die/der Teilnehmende die Studienbehandlung abbrechen (da es sich um das Erreichen eines protokoll-definierten Endpunkts handelt). • Erythropoese-stimulierende Mittel (z. B. Epoetin alfa und Darbepoetin alfa) sollten nicht verwendet werden aufgrund eines Berichts über ein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs/Progression in Verbindung mit Erythropoetin. • Eine fortlaufende gleichzeitige Verabreichung von Cabozantinib mit starken Induktoren der CYP3A4-Familie (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin und Johanniskraut) kann die Cabozantinib-Konzentrationen erheblich verringern und sollte vermieden werden. Es wird empfohlen, alternative Begleitmedikamente zu wählen, die kein oder nur ein minimales CYP3A4-Enzyminduktionspotential haben. • Bei Personen, die eine stabile Dosis von Cabozantinib erhalten, ist bei einem plötzlichen Absetzen einer Behandlung mit einem starken CYP3A4-Induktor Vorsicht geboten, da das Absetzen die Exposition gegenüber Cabozantinib erheblich erhöhen könnte. • Die gleichzeitige Verabreichung von Cabozantinib mit starken Inhibitoren der CYP3A4-Familie (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir und Ritonavir) kann die Cabozantinib-Konzentrationen erhöhen und sollte vermieden werden. Grapefruit und Sevilla-Orangen können die Plasmakonzentrationen von Cabozantinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden werden. Erlaubte Begleitmedikation • Antiemetika und Antidiarrhoika bei Auftreten erster Symptome (Antiemetika auch prophylaktisch). • Koloniestimulierende Faktoren (z. B. Erythropoetin- oder Granulozyten-stimulierende Faktoren) gemäß den aktuellen Leitlinien. • Transfusionen, Hormonersatztherapie, akute Behandlung mit Kortikosteroiden gemäß aktueller Leitlinien. • Individualisierte antikoagulative Therapie mit Heparin, sofern diese sicher angewandt werden (Details werden im Studienprotokoll beschrieben).	

Abkürzungen: MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom.

A2. Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 26 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 26: Zusammenfassung der Endpunktbewertung für die Studie XL184-401 (EXAMINER)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
Gesamtüberleben ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ²⁾	Morbidität	Ja	Nein ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ „Gesamtüberleben“ war nicht als eigenständiger Endpunkt definiert, sondern wurde post hoc ausgewertet.

²⁾ Primärer Endpunkt „Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression“ bestimmt nach RECIST 1.1 oder Tod jeglicher Ursache.

³⁾ Wird aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht dargestellt. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf der Beurteilung rein morphologischer Beurteilung durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Personen. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

A2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ war kein a priori definierter Wirksamkeitsendpunkt.

Zensiert wurden alle Personen, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (15. Juli 2020) noch gelebt hatten. Teilnehmende, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.

Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde analog zu Studie XL184-301 (EXAM) anhand folgender Formel berechnet:

$$(\text{Datum des Todes oder der Zensierung} - \text{Datum der Randomisierung}) + 1$$

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung und Analyse des Gesamtüberlebens wird als valide bewertet.

A2.2 Sicherheit

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis definiert, das einer Person nach Anwendung der Studienmedikation widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet worden ist. Vorerkrankungen, die sich während der Studierendurchführung verschlechtert haben, als UE dokumentiert wurden.

Zur Untersuchung der Sicherheit wurden nur UE berücksichtigt, die als TEAE (Treatment-Emergent Adverse Events) dokumentiert wurden. Als TEAE wurden UE definiert, die mit oder nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind oder die zum Zeitpunkt des Erhalts der ersten Dosis der Studienmedikation bereits bestanden und sich anschließend verschlimmerten.

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 23.0) unter Verwendung von SOC und PT.

Es wurden folgende UE dargestellt:

- Alle UE
- SUE
- Schwere UE
- UE, die zu einer Dosisanpassung führten (Dosisreduktion/-unterbrechung)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse

Es erfolgte eine Darstellung aller zusammenfassenden UE sowie eine separate Darstellung der zusammenfassenden UE, ohne diejenigen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. In den Studienunterlagen wurden zusammenfassend UE dargestellt. Es finden sich keine Angaben, inwieweit ein Herausrechnen von UE, die mit einer Progression der Erkrankung assoziiert sind, vorgenommen werden sollte. Gemäß SAP war dies für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, vorgesehen.

UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, waren definiert auf SOC-Ebene als „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und auf PT-Ebene als „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“ und „Plasmazell-Myelom“.

Für Modul 4 wurden post hoc Subgruppenanalysen nach RET-M918T-Mutationsstatus (nach IxRS) durchgeführt für alle UE, SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Zum Tod führend;
- unmittelbar lebensbedrohlich;
- zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung führend;
- zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen durchführen zu können, führend;

- angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt;
- 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 die Patientin / den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe erforderlich machte, um die oben genannten Folgen zu verhindern.

Schwere UE

Der Schweregrad der UE wurde vom ärztlichen Prüfpersonal anhand der CTCAE (Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse („Adverse Events of Special Interest“) wurden folgende UE definiert:

- Durchfall
- Fistel (gastrointestinal und nicht-gastrointestinal)
- Blutung
- Bluthochdruck
- Palmar-plantare Erythrodyästhesie
- Perforationen (gastrointestinal und nicht-gastrointestinal)
- Stomatitis (inklusive orale Mukositis/Stomatitis)

Ereignisse zum Überwachen (ETM)

Gemäß SAP wurden Ereignisse zum Überwachen definiert, die mit TKI oder VEGF-Inhibitoren in Verbindung stehen und mögliche schwere Konsequenzen haben oder eine Routineüberwachung benötigten. Diese ETM beinhalten „Gastrointestinale Perforation“, „Fisteln“, „Abszesse (alle, intra-abdominal und in der Beckengegend)“, „ $\geq$ Grad 3 Blutung“, „Arterielle thromboembolische Ereignisse“, „Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse“, „Wundkomplikationen“, „Bluthochdruck“, „Osteonekrosis“, „Palmar-plantare Erythrodyästhesie“, „Proteinurie“, „Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ (PRES; auch bekannt als posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)), „Durchfall“ und „QT-Verlängerung“.

Zusätzlich wurden ausgewählte medizinisch-wichtige Ereignisse bestimmt. Davon umfasst sind: „Orale Mukositis/Stomatitis“, „Hepatotoxizität“, „Nierenversagen“ und „Sekundäre Malignitäten“.

ETM und medizinisch wichtige Ereignisse wurden identifiziert mittels standardisierten MedDRA Queries, Begriffen für die Gruppe höherer Ebene („High Level Group Terms“) und/oder individualisierte Listen relevanter PT; diese Information findet sich im Studienbericht. Es konnten im Studienprotokoll oder im SAP keine Angaben zum Vorgehen der Identifizierung von ETM und medizinisch wichtigen Ereignissen identifiziert werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der Endpunkt kann als valide eingeschätzt werden.

Auf eine Darstellung von ETM und medizinisch wichtigen Ereignissen wird verzichtet, da diese bereits durch UE und AESI umfasst sind.

A2.3 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 27.

Tabelle 27: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte der Studie XL184-401 (EXAMINER)

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Scree- ning ¹⁾	W1	W3	W5	W7	W9	W13	Nach W13	30 Tage nach Behand- lung ²⁾
Gesamtüberleben ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ ≤ 3 Tage nach Randomisierung.

²⁾ Nachbeobachtungsvisite.

³⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.

⁴⁾ Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde alle 12 Wochen nach der letzten Visite bis zum finalen PFS-Status erhoben.

Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben; W: Woche.

A2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

ITT-Population: Alle Personen, die randomisiert wurden. Population wird für die Wirksamkeitsanalysen verwendet; die Analysen erfolgten nach der zugewiesenen Behandlung.

Sicherheitspopulation: Alle Personen, die jemals die Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung anhand dieser Population wird durchgeführt anhand der tatsächlichen Behandlung.

Auswertestrategie

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die letzte Messung vor oder am Tag der Randomisierung als Baseline definiert. Für Sicherheitsendpunkte wurde die letzte Beobachtung am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation als Baseline definiert.

Subgruppenanalysen

A priori waren keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ und die Sicherheitsendpunkte definiert. Es wurden jedoch post hoc in Modul 4 Analysen für die Subgruppe „RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS)“ (positiv; negativ; unbekannt) vorgenommen.

Umgang mit fehlenden Werten

Generell waren keine Imputationen vorgesehen. Die Werte sollten als fehlend angegeben werden. Bei den Sicherheitsdaten wurden jedoch bei partiell fehlenden Daten umfangreiche Imputationsstrategien angewandt. In der Regel sollte bei fehlenden Angaben, insbesondere bei vollständigem Fehlen der Angaben, das Datum der ersten Dosis imputiert werden.

A2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 28: Verzerrungspotential der Studie XL184-401 (EXAMINER)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
XL184-401 (EXAMINER)	Ja ¹⁾	Ja ¹⁾	Ja ²⁾³⁾	Ja ²⁾³⁾	Nein	Nein ⁴⁾	Niedrig

¹⁾ Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe eines IxRS. Die Randomisierung erfolgte in einem Ratio von 1:1 in die Behandlungsarme und war stratifiziert nach RET-M918T-Mutationsstatus (positiv; negativ; unbekannt). Es erfolgte eine Randomisierung mit einem permutierten Blockdesign, um das 2:1-Ratio und die Stratifizierung aufrecht zu erhalten.

²⁾ Die Studienmedikationen in beiden Behandlungsarmen waren nicht unterscheidbar und in gleicher Weise verpackt.

³⁾ Nach Beginn der Erhaltungsphase sollte die Behandlung unverblindet weitergeführt werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juli 2020 war kein/e Teilnehmende/r in der Erhaltungsphase.

⁴⁾ Alle Teilnehmenden der Studie erhielten die gleiche Prüfmedikation, nur in einer anderen Dosierung. Ein Crossover in eine andere Behandlungsgruppe war nicht vorgesehen. Bei Krankheitsprogression bzw. Studienabbruch von UE, spätestens wenn eine Nachfolgetherapie begonnen werden sollte, wurde ein Abbruch der Studienmedikation vorgenommen.

Abkürzungen: IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie XL184-401 (EXAMINER)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Nein ²⁾	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja ¹⁾	Ja ³⁾	Nein	Nein ⁴⁾	Niedrig

¹⁾ Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juli 2020 waren alle Teilnehmenden verblindet. Eine Entblindung sollte erst in der Erhaltungsphase erfolgen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war kein/e Teilnehmende/r in der Erhaltungsphase.

²⁾ Der Endpunkt war Teil des kombinierten Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“. Eine separate Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte erst post hoc für den Datenschnitt vom 15. Juli 2020.

³⁾ Die medianen Expositionszeiten für den Datenschnitt für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Expositionszeiten waren ähnlich. Ein Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression war im Cabozantinib-60mg-Arm mit einem Anteil von 35 % höher als im Cabozantinib-140mg-Arm (21 %), während ein Abbruch aufgrund von UE niedriger war als im Cabozantinib-140mg-Arm (Cabozantinib 60 mg vs. Cabozantinib 140 mg: 22 vs. 35 %).

⁴⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sein kann.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis

A3. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Es werden nachfolgend die Ergebnisse beider Behandlungsgruppen der Studie XL184-401 (EXAMINER) deskriptiv für den Datenschnitt vom 15. Juli 2020 dargestellt.

A3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 30 sind die Studiencharakteristika der Studie XL184-401 (EXAMINER) beschrieben. Die Studiencharakteristika waren überwiegend vergleichbar. Die medianen Expositionszeiten für den Datenschnitt für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontrollgruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0) und waren ähnlich. Ein Abbruch der Studienmedikation war zwischen den Behandlungsgruppen überwiegend vergleichbar. Ein Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression war im Cabozantinib-60mg-Arm mit einem Anteil von 35 % höher als im Cabozantinib-140mg-Arm (21 %), während ein Abbruch aufgrund von UE niedriger war als im Cabozantinib-140mg-Arm (Cabozantinib 60 mg vs. Cabozantinib 140 mg: 22 vs. 35 %).

Tabelle 30: Allgemeine Angaben der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020

Studie XL184-401 (EXAMINER) Allgemeine Angaben	Cabozantinib 60 mg¹⁾	Cabozantinib 140 mg
Anzahl randomisierter Personen	123	124
ITT-Population, n (%)	123 (100)	124 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	123 (100)	124 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)		
aufgrund von UE	87 (71)	83 (67)
Krankheitsprogression	27 (22)	44 (35)
Klinische Verschlechterung	43 (35)	26 (21)
Lost to Follow-up	13 (11)	10 (8)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	0 (0)	1 (1)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2)	0 (0)
	1 (1)	2 (2)
Abbruch des radiologischen Follow-ups, n (%)		
Tod	83 (67)	82 (66)
Lost to Follow-up	20 (16)	22 (18)
aufgrund von UE	1 (1)	1 (1)
Entzug der Einverständniserklärung	8 (7)	10 (8)
Andere	1 (1)	3 (2)
Fehlend/Daten noch nicht erhalten	20 (16)	14 (11)
	2 (2)	0 (0)
Mediane Dauer der Exposition (inklusive Dosisunterbrechungen) ²⁾ in Monaten (min; max) ²⁾	11,1 (0,4; 60,0)	10,1 (0,2; 60,0)
Mediane Dauer der Exposition (ohne Dosisunterbrechungen) ³⁾ in Monaten (min; max) ³⁾	10,2 (0,2; 59,6)	8,3 (0,2; 54,8)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nicht-zulassungskonformen Dosierung erhalten.

²⁾ Dauer der Exposition: (Datum der Entscheidung zum Abbruch der Studienmedikation – Datum der ersten Dosis + 1) / 30,4375.

³⁾ Dauer der Behandlung: (Datum der Entscheidung zum Abbruch der Studienmedikation – Datum der ersten Dosis – Dauer der Exposition + 1) / 30,4375.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 31 ist die Studienpopulation der Studie XL184-401 (EXAMINER) beschrieben. Die Charakteristika der Studienpopulation waren überwiegend vergleichbar.

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation für die Studie XL184-401 (EXAMINER)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Charakterisierung der Studienpopulation	Cabozantinib 60 mg¹⁾ n (%)	Cabozantinib 140 mg n (%)
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) Median (min; max)	56,3 (14,1) 59,0 (20; 81)	57,6 (14,5) 61,0 (20; 82)
Altersgruppe (Jahre) < 65 ≥ 65	85 (69) 38 (31)	78 (63) 46 (37)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	90 (73) 33 (27)	74 (60) 50 (40)
Ethnizität hispanisch oder Latino nicht hispanisch oder Latino nicht berichtet	2 (2) 103 (84) 18 (15)	6 (6) 102 (82) 16 (13)
Abstammung (genetisch) n (%) kaukasisch/weiß asiatisch nicht berichtet andere	92 (75) 11 (9) 18 (15) 2 (2)	102 (82) 8 (6) 13 (10) 1 (0,8)
Region n (%) Europa Australien Kanada Israel Russland Südkorea	75 (61) 19 (15) 2 (2) 3 (2) 14 (11) 10 (8)	75 (60) 20 (16) 1 (0,8) 5 (4) 16 (13) 7 (6)
Gewicht (kg) n Mittelwert (SD) Median (min; max) < 60 ≥ 60 bis ≤ 80 > 80	123 71,1 (15,9) 71,0 (42; 130) 31 (25) 62 (50) 30 (24)	124 73,9 (18,3) 72,0 (41; 134) 27 (22) 54 (44) 43 (35)
BMI (kg/m²) n Mittelwert (SD) Median (min; max)	121 24,1 (5,0) 23,5 (14; 42)	123 25,6 (6,0) 24,5 (14; 46)
Jahre seit Initialdiagnose eines MTC bis Randomisierung²⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max)	5,6 (6,9) 3,1 (0; 35)	6,8 (6,5) 4,9 (0; 32)
Jahre seit Metastasierung bis Randomisierung³⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max)	4,1 (5,42) 2,5 (0; 34)	5,2 (5,5) 3,4 (0; 32)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Charakterisierung der Studienpopulation	Cabozantinib 60 mg¹⁾ n (%)	Cabozantinib 140 mg n (%)
<i>TNM-Krankheitsstadium, n (%)</i>		
III	0 (0)	0 (0)
IV	123 (100)	124 (100)
IVa	2 (1,6)	1 (0,8)
IVb	0 (0,0)	1 (0,8)
IVc	121 (100)	122 (98)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
<i>TNM regionale Lymphknotenstadien per CRF</i>		
NX	13 (11)	24 (19)
N0	8 (6,5)	8 (6,5)
N1	101 (82)	92 (74)
A	14 (11)	9 (7,3)
B	87 (71)	83 (67)
unbekannt	1 (0,8)	0
<i>TNM-Fernmetastasen per CRF</i>		
M0	2 (1,6)	2 (1,6)
M1	121 (98)	122 (98)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	74 (60)	76 (61)
1	49 (40)	48 (39)
<i>Raucherstatus, n (%)</i>		
Nichtraucher	72 (59)	67 (54)
Ehemaliger Raucher	36 (29)	53 (43)
Raucher	10 (8)	4 (3)
unbekannt	5 (4)	0 (0)
<i>RET-M918T-Mutationsstatus gemäß IxRS²⁾, n (%)</i>		
positiv	66 (54)	65 (52)
negativ	50 (41)	51 (41)
unbekannt	7 (6)	8 (6)
<i>RET-M918T-Mutationsstatus gemäß CRF, n (%)</i>		
positiv	63 (51)	60 (48)
negativ	54 (44)	56 (45)
unbekannt	6 (5)	8 (6)
<i>Erhalt einer nicht-radiologischen Anti-Krebs-Therapie, Strahlentherapie oder Operation/Prozedur für MTC vor Studienbeginn, n (%)</i>		
ja	86 (70)	85 (69)
nein	37 (30)	39 (31)
<i>Erhalt einer vorherigen nicht-radiologischen Anti-Krebs- / Strahlennukleotid-Therapie, n (%)</i>		
Für MTC	67 (54)	63 (51)
systemisch	66 (54)	62 (50)
lokal	65 (53)	61 (49)
andere	3 (2,4)	4 (3,2)
Andere als MTC-Indikation	1 (0,8)	1 (0,8)
systemisch	2 (1,6)	1 (0,8)
lokal	2 (1,6)	1 (0,8)
andere	0 (0)	0 (0)
	0 (0)	0 (0)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Charakterisierung der Studienpopulation	Cabozantinib 60 mg¹⁾ n (%)	Cabozantinib 140 mg n (%)
<i>Anzahl vorheriger systemischer nicht-radiologischer Anti-Krebs-Therapien / Radionukleotids, n (%)</i>		
0	58 (47)	63 (51)
1	48 (39)	42 (34)
2	10 (8,1)	10 (8,1)
≥ 3	7 (5,7)	9 (7,3)
<i>Erhalt einer Strahlentherapie, n (%)</i>		
Für MTC	49 (40)	53 (43)
Andere Indikation	2 (2)	1 (1)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

²⁾ Berechnet als: (Datum der Randomisierung – Datum der Erstdiagnose) / 365,25.

³⁾ Berechnet als (Datum der Randomisierung – Datum der Metastasierung) / 365,25.

⁴⁾ Stratifizierungsfaktor.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

In Tabelle 32 sind die Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation angegeben. Die Expositionzeiten waren ähnlich zwischen den Behandlungsgruppen. Teilnehmende im Interventionsarm Cabozantinib 60 mg haben zum Teil keine zulassungskonforme Dosierung erhalten. Die mittlere Dosis betrug 39,0 mg (SD: 14,3). Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion erhalten. Zum Datenschnitt erhielten nur 14 % (inklusive Dosisunterbrechung) bzw. 31 % (exklusive Dosisunterbrechung) der Teilnehmenden die zulassungskonforme Dosierung von 60 mg.

Tabelle 32: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Exposition mit der Studienmedikation	Cabozantinib 60 mg¹⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124
<i>Dauer der Exposition (Monate) (inklusive Dosisunterbrechungen)²⁾</i>		
Mittelwert (SD)	13,8 (12,0)	13,5 (11,3)
Median (min; max)	11,1 (0,4; 60,0)	10,1 (0,2; 60,0)
<i>Dauer der Exposition (Monate) (ohne Dosisunterbrechungen)³⁾</i>		
Mittelwert (SD)	12,7 (11,6)	11,3 (10,5)
Median (min; max)	10,2 (0,2; 59,6)	8,3 (0,2; 54,8)
Teilnehmende mit jeglicher Dosisunterbrechung, n (%)	85 (69)	101 (81)
Randomisiert zum Dosislevel Cabozantinib 60 mg, n (%)	123 (100)	
Erste Dosislevelreduktion (40 mg)	82 (67)	n. a.
Zweite Dosislevelreduktion (20 mg)	46 (37)	
Randomisiert zum Dosislevel Cabozantinib 140 mg, n (%)		123 (99)
Erste Dosislevelreduktion (100 mg)	n. a.	91 (73)
Zweite Dosislevelreduktion (60 mg)		65 (52)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Exposition mit der Studienmedikation	Cabozantinib 60 mg¹⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124
<i>Letzte Dosis erhalten (exklusive Dosisunterbrechung), n (%)</i> Cabozantinib 60 mg (randomisiertes Dosislevel) 40 mg 20 mg	38 (31) 39 (32) 46 (37)	n. a.
<i>Letzte Dosis erhalten (exklusive Dosisunterbrechung), n (%)</i> Cabozantinib 140 mg (randomisiertes Dosislevel) 100 mg 60 mg	n. a.	23 (19) 36 (29) 64 (52)
<i>Letzte Dosis erhalten (inklusive Dosisunterbrechung), n (%)</i> Cabozantinib 60 mg (randomisiertes Dosislevel) 40 mg 20 mg 0 mg	17 (14) 19 (15) 15 (12) 72 (59)	n. a.
<i>Letzte Dosis erhalten (inklusive Dosisunterbrechung), n (%)</i> Cabozantinib 140mg 100 mg 60 mg 0 mg	n. a.	5 (4,0) 15 (12) 12 (9,7) 91 (73)
Mediane Zeit (Tage) bis zur ersten Dosislevelreduktion (min; max) ⁵⁾	59 (14; 1375)	49,0 (13; 316)
Mediane Zeit (Tage) bis zur zweiten Dosislevelreduktion (min; max) ⁶⁾	131,5 (14; 960)	99,0 (28; 729)
<i>Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	39,0 (14,3) 38,7 (7,1; 60,0)	77,1 (29,8) 73,4 (25; 140)
<i>Dosisunterbrechungen pro Teilnehmer/in (innerhalb aller Teilnehmenden mit Dosisunterbrechung)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	92 3,1 (2,2) 3,0 (1,0; 9,0)	113 5,5 (9,8) 3,0 (1,0; 78,0)
Mediane Dauer (Tage) der gesamten Dosisunterbrechung pro Teilnehmer/in (min; max)	33,5 (1,0; 195,0)	50,0 (1,0; 554,0)
Teilnehmende mit Dosismodifikationen, n (%)	106 (86)	119 (96)
Mediane Zeit bis zur ersten Dosismodifikation (min; max)	47,0 (2; 1289)	29,0 (9; 630)
Mediane Zeit bis zur zweiten Dosismodifikation (min; max)	75,5 (14; 1375)	56,5 (15; 479)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nicht-zulassungskonformen Dosierung erhalten.

²⁾ Dauer der Exposition: (Datum der Entscheidung zum Abbruch der Studienmedikation – Datum der ersten Dosis + 1) / 30,4375.

³⁾ Dauer der Behandlung: (Datum der Entscheidung zum Abbruch der Studienmedikation – Datum der ersten Dosis – Dauer der Exposition + 1) / 30,4375.

⁴⁾ Durchschnittliche tägliche Dosis: Gesamtdosis erhalten (mg) / Dauer der Exposition (Tage).

⁵⁾ Nur Teilnehmende, die eine erste Dosislevelreduktion aufgrund von UE erfahren haben.

⁶⁾ Nur Teilnehmende, die eine zweite Dosislevelreduktion aufgrund von UE erfahren haben.

Abkürzungen: n. a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 33 ist die verwendete Begleitmedikation der Studie XL184-401 (EXAMINER) beschrieben.

*Tabelle 33: Begleitmedikation mit Inzidenz ≥ 20 % der Studie XL184-401 (EXAMINER);
Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)*

Studie XL184-401 (EXAMINER) Begleitmedikation mit Inzidenz ≥ 20 % ATC-Level	Cabozantinib 60 mg¹⁾ n (%)	Cabozantinib 140 mg n (%)
Erhalt jeglicher Begleitmedikation	121 (98)	123 (99)
ACE-Inhibitoren, flach	23 (19)	32 (26)
Anilide	43 (35)	47 (38)
Antinfektiva und Antiseptika für eine lokale orale Behandlung	19 (15)	29 (23)
Antipropulsiva	71 (58)	81 (65)
Betablocker, selektive	22 (18)	36 (29)
Calcium	49 (40)	43 (35)
Carbamid Produkte	32 (26)	22 (18)
Kombinationen von Penicilline, inklusive β -Lactamase-Inhibitoren	25 (20)	23 (19)
Dihydropyridinderivate	19 (15)	33 (27)
Glukokortikoide	25 (20)	33 (27)
Magnesium	20 (16)	33 (27)
Natürliches Opiumalkaloid	38 (31)	37 (30)
Opioide in Kombination mit Nicht-Opium-Analgetika	24 (20)	14 (11)
Eisen	25 (20)	25 (20)
Propionsäurederivate	28 (23)	30 (24)
Propulsiva	17 (14)	28 (23)
Protonpumpeninhibitoren	51 (41)	60 (48)
Thyroidhormone	108 (88)	118 (95)
Vitamin D und Analoga	60 (49)	57 (46)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nicht-zulassungskonformen Dosierung erhalten.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem.

Im Cabozantinib-60mg-Arm haben 39 Personen (32 %) und im Cabozantinib-140mg-Arm 30 Personen (24 %) eine nicht-radiologische Anti-Krebs-Therapie / Therapie mit Radionuklid-Präparat erhalten. Die häufigsten eingesetzten Präparate (> 15 %) waren in beiden Armen Protein-kinase-Inhibitoren (Cabozantinib-60mg-Arm vs. Cabozantinib-140mg-Arm: 26 vs. 22 %), darunter am häufigsten Vandetanib (16 vs. 8,1 %).

A3.2 Mortalität

In Tabelle 34 sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben dargestellt.

*Tabelle 34: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-401 (EXAMINER);
Datenschnitt: 15. Juli 2020 (ITT-Population)*

Studie XL184-401 (EXAMINER) Gesamtüberleben	Cabozantinib 60 mg ¹⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124
Todesfälle, n (%)	59 (48)	51 (41)
Zensierungen, n (%)	64 (52)	73 (59)
Lebend	61 (50)	71 (57)
Tod nach Datenschnitt	3 (2,4)	2 (1,6)
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	29,4 [24,6; 41,6]	33,0 [23,6; n. e.]

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.

Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist in Tabelle 35 dargestellt.

*Tabelle 35: Ergebnisse für die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS) für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-401 (EXAMINER);
Datenschnitt: 15. Juli 2020 (ITT-Population)*

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS)	Cabozantinib 60 mg ¹⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124
<i>Positiv</i>		
n	63	65
Ereignis, n (%)	28 (44)	27 (42)
Median (min; max)	27,0 (19,1; 43,1)	33,0 (16,3; n. e.)
<i>Negativ</i>		
n	50	51
Ereignis, n (%)	25 (50)	21 (41)
Median (min; max)	29,4 (14,7; n. e.)	33,4 (22,4; n. e.)
<i>Unbekannt</i>		
n	7	8
Ereignis, n (%)	5 (71)	3 (38)
Median (min; max)	32,6 (4,1; 48,1)	21,9 (7,8; n. e.)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; n. e.: nicht erreicht; RET: Rearranged during Transfection.

A3.3 Morbidität

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

A3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

A3.5 Sicherheit

Für die Studie XL184-401 (EXAMINER) wurden die Ergebnisse für die Sicherheitsendpunkte für den Datenschnitt vom 15. Juli 2020 dargestellt. Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

Tabelle 36: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, aus Modul 4 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Zusammenfassung der UE	Cabozantinib 60 mg¹⁾²⁾ N = 123 n (%)	Cabozantinib 140 mg²⁾ N = 124 n (%)
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung³⁾		
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>		
UE	122 (99)	124 (100)
UE CTCAE-Grade 3–4	94 (76)	103 (83)
SUE	47 (38)	58 (47)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾	34 (28)	47 (38)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

²⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

³⁾ Es wurden in Modul 4 Angaben zur SOC („Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und zu den PT vorgenommen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.

⁴⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund sind die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.“

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, aus den Studienunterlagen (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Zusammenfassung der UE	Cabozantinib 60 mg¹⁾²⁾ N = 123 n (%)	Cabozantinib 140 mg²⁾ N = 124 n (%)
Sicherheitsdaten³⁾		
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>		
UE	122 (99)	124 (100)
UE CTCAE-Grade 3–4	77 (63)	89 (72)
SUE	55 (45)	62 (50)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾	41 (33)	55 (44)
UE nicht mit Krankheitsprogression in Zusammenhang stehend	28 (23)	45 (36)
UE mit Krankheitsprogression in Zusammenhang stehend	14 (11)	10 (8)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nicht-zulassungskonformen Dosierung erhalten.

²⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

³⁾ Es sind Ereignisse mitumfasst innerhalb des Beobachtungszeitraum zur Erfassung von UE, definiert als Zeitpunkt der ersten Dosis bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: nicht früher als 30 Tage nach Entscheidung zum Abbruch der Studienmedikation, des Todeszeitpunkts, Zeitpunkt des Entzugs der Einwilligungserklärung oder Zeitpunkts des Datenschnitts.

⁴⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS)

In Tabelle 38 sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus für die zusammenfassenden UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung dargestellt. Für alle UE (inklusive der Erfassung der Progression der Grunderkrankung) konnte keine Subgruppenanalyse identifiziert werden.

Tabelle 38: Subgruppenanalyse¹⁾ zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123		Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung ⁶⁾				
Personen mit mindestens einem ...	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾
UE				
positiv	66	65 (98)	66	65 (100)
negativ	50	50 (100)	50	51 (100)
unbekannt	7	7 (100)	7	8 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3				
positiv	66	48 (73)	66	55 (85)
negativ	50	40 (80)	50	43 (84)
unbekannt	7	6 (86)	7	5 (63)
SUE				
positiv	66	23 (35)	66	31 (48)
negativ	50	20 (40)	50	21 (41)
unbekannt	7	4 (57)	7	6 (75)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁷⁾				
positiv	66	17 (26)	66	25 (38)
negativ	50	16 (32)	50	19 (37)
unbekannt	7	1 (14)	7	3 (38)

¹⁾ Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt für UE nach SOC und PT, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Auswertung bezieht die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ nicht ein.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

⁴⁾ Anzahl an Teilnehmenden mit dem jeweiligen Mutationsstatus.

⁵⁾ Anteil an Personen mit dem Ereignis bezogen auf die Anzahl an Personen in der Subgruppe mit dem jeweiligen Mutationsstatus. Es wurden in Modul 4 Angaben zur SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und zu den PT vorgenommen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.

⁶⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

⁷⁾ Gemäß Modul 4 wurden UE CTCAE-Grad ≥ 3 berichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Die UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER) sind in Tabelle 39 dargestellt.

*Tabelle 39: UE¹⁾ mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER);
Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (72)	98 (79)
Fatigue	43 (35)	48 (39)
Schleimhautentzündung	24 (20)	38 (31)
Asthenie	33 (27)	36 (29)
Brustkorbschmerz	12 (10)	3 (2)
Augenerkrankungen	11 (9)	18 (15)
Endokrine Erkrankungen	22 (18)	20 (16)
Hypothyreose	18 (15)	15 (12)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (47)	51 (41)
Dysphonie	17 (14)	17 (14)
Husten	12 (10)	10 (8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	13 (11)	13 (10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	89 (72)	89 (72)
Palmar-plantare Erythrodyästhesie	67 (54)	66 (53)
Änderungen der Haarfarbe	22 (18)	24 (19)
Alopezie	6 (5)	23 (19)
Ausschlag	11 (9)	22 (18)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (23)	36 (29)
Proteinurie	18 (15)	20 (16)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (30)	47 (38)
Anämie	17 (14)	24 (19)
Leukopenie	7 (6)	15 (12)
Thrombozytopenie	13 (11)	15 (12)
Neutropenie	9 (7)	12 (10)
Lymphopenie	12 (10)	10 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105 (85)	114 (92)
Diarrhö	83 (67)	90 (73)
Übelkeit	24 (20)	40 (32)
Erbrechen	16 (13)	36 (29)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib 60 mg²⁾³⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg³⁾ N = 124
Stomatitis	21 (17)	31 (25)
Abdominalschmerz	24 (20)	27 (22)
Obstipation	20 (16)	24 (19)
Oberbauchschmerzen	19 (15)	12 (10)
Dyspepsie	12 (10)	12 (10)
Mundtrockenheit	17 (14)	10 (8)
Erkrankungen des Nervensystems	67 (54)	64 (52)
Dysgeusie	27 (22)	23 (19)
Kopfschmerzen	23 (19)	18 (15)
Schwindelgefühl	12 (10)	14 (11)
Vaskuläre Erkrankungen	34 (28)	53 (43)
Hypertonie	25 (20)	42 (34)
Kardiologische Erkrankungen	20 (16)	20 (16)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (51)	63 (51)
Harnwegsinfektion	9 (7)	15 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	22 (18)	21 (17)
Schlaflosigkeit	12 (10)	10 (8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	58 (47)	50 (40)
Rückenschmerzen	17 (14)	14 (11)
Schmerz in einer Extremität	11 (9)	13 (10)
Arthralgie	17 (14)	11 (9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	76 (62)	88 (71)
Appetit vermindert	44 (36)	46 (37)
Hypokalzämie	31 (25)	37 (30)
Hypomagnesiämie	17 (14)	30 (24)
Hypokalämie	9 (7)	21 (17)
Untersuchungen	91 (74)	93 (75)
Gewicht erniedrigt	38 (31)	65 (52)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	35 (28)	38 (31)
Alanin-Aminotransferase erhöht	36 (29)	36 (29)
Thyroid stimulierendes Hormon im Blut erhöht	16 (13)	21 (17)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11 (9)	17 (14)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15 (12)	15 (12)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (11)	12 (10)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124
Lipase erhöht	13 (11)	9 (7)
Amylase erhöht	13 (11)	8 (7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (9)	16 (13)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (14)	16 (13)

¹⁾ TEAE waren definiert als UE, die seit Beginn der Einnahme der ersten Dosis bis mindestens 30 Tage nach Zeitpunkt des Therapieabbruchs, nach Tod, nach Entzug der Einverständniserklärung oder nach Datenschnitt, aufgetreten sind.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Subgruppenanalyse für den RET-M918T-Mutationsstatus

In Tabelle 40 ist für alle UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt. In der Behandlungsgruppe Cabozantinib 140 mg konnte bei den Teilnehmenden mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus gegenüber einem negativen RET-M918T-Mutationsstatus numerisch ein höherer Anteil an Personen mit einem UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, PT „Erbrechen“ und der „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, PT „Gewicht erniedrigt“ beobachtet werden.

**Tabelle 40: Subgruppenanalyse¹⁾ zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER);
Datenschnitt: 15. Juli 2020, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation)**

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T- Mutationsstatus (IxRS): UE mit Inzidenz ≥ 10 %	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123		Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	
	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾
PT „Schleimhautentzündung“				
positiv	66	10 (15)	65	20 (31)
negativ	50	13 (26)	51	16 (31)
unbekannt	7	1 (14)	8	2 (25)
PT „Ausschlag“				
positiv	66	4 (6)	65	12 (18)
negativ	50	5 (10)	51	9 (18)
unbekannt	7	2 (29)	8	1 (13)
SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“				
positiv	66	55 (83)	65	62 (95)
negativ	50	44 (88)	51	45 (88)
unbekannt	7	6 (86)	8	7 (88)
PT „Erbrechen“				
positiv	66	8 (12)	65	22 (34)
negativ	50	7 (14)	51	11 (22)
unbekannt	7	1 (14)	8	3 (38)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T- Mutationsstatus (IxRS): UE mit Inzidenz ≥ 10 %	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123		Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	
	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾
<i>PT „Übelkeit“</i>				
positiv	66	15 (23)	65	20 (31)
negativ	50	8 (16)	51	17 (33)
unbekannt	7	1 (14)	8	3 (38)
<i>SOC „Gefäßerkrankungen“</i>				
positiv	66	16 (24)	65	28 (43)
negativ	50	18 (36)	51	21 (41)
unbekannt	7	0 (0)	8	4 (50)
<i>PT „Hypertonie“</i>				
positiv	66	14 (21)	65	24 (37)
negativ	50	11 (22)	51	15 (29)
unbekannt	7	0 (0)	8	3 (38)
<i>SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“</i>				
positiv	66	36 (55)	65	46 (71)
negativ	50	35 (70)	51	36 (71)
unbekannt	7	5 (71)	8	6 (75)
<i>PT „Hypomagnesiämie“</i>				
positiv	66	8 (12)	65	15 (23)
negativ	50	9 (18)	51	14 (27)
unbekannt	7	0 (0)	8	1 (13)
<i>PT „Gewicht erniedrigt“</i>				
positiv	66	21 (32)	65	36 (55)
negativ	50	14 (28)	51	25 (49)
unbekannt	7	3 (43)	8	4 (50)

¹⁾ Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt für UE nach SOC und PT, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Auswertung bezieht die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ nicht ein.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

⁴⁾ Teilnehmende mit dem jeweiligen Mutationsstatus.

⁵⁾ Anteil an Personen mit dem Ereignis bezogen auf die Anzahl an Personen in der Subgruppe mit dem jeweiligen Mutationsstatus.

Abkürzungen: IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 36 sind die SUE für die Studie XL184-401 (EXAMINER) für den Datenschnitt vom 15. Juli 2020 dargestellt. Es wurde keine Subgruppenanalyse für den RET-M918T-Mutationsstatus durchgeführt.

*Tabelle 41: SUE¹⁾ mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER);
Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib 60 mg²⁾³⁾ N = 123 n (%)	Cabozantinib 140 mg³⁾ N = 124 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (7)	6 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (6)	3 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (5)	13 (10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (10)	16 (13)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (5)	8 (7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (10)	13 (10)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (11)	14 (11)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	9 (7,3)	9 (7,3)

¹⁾ Schwerwiegende TEAE waren definiert als SUE, die seit Beginn der Einnahme der ersten Dosis bis mindestens 30 Tage nach Zeitpunkt des Therapieabbruchs, nach Tod, nach Entzug der Einverständniserklärung oder nach Datenschnitt aufgetreten sind.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 (0,2; 60,0) Monate. Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event;

Schwere UE

In Tabelle 42 sind die schweren UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER) für den Datenschnitt vom 15. Juli 2020 dargestellt.

Tabelle 42: Schwere UE¹⁾ (CTCAE-Grad 3 und 4) mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib 60 mg²⁾³⁾ N = 123 n (%)	Cabozantinib 140 mg³⁾ N = 124 n (%)
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (22)	21 (17)
Asthenie	7 (6)	7 (6)
Ermüdung	15 (12)	8 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (9)	4 (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (10)	17 (14)
Palmar-plantare Erythrodyästhesie	9 (7)	15 (12)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (7)	7 (6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (11)	7 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (24)	46 (37)
Diarrhö	20 (16)	30 (24)
Gefäßerkrankungen	10 (8)	14 (11)
Hypertonie	9 (7)	13 (10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (13)	17 (14)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (5)	14 (11)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (23)	28 (23)
Hypokalzämie	11 (9)	10 (8)
Untersuchungen	27 (22)	34 (27)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (2)	9 (7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (6)	5 (4)
Gewicht erniedrigt	7 (6)	16 (13)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (5)	4 (3)

¹⁾ TEAE nach Schweregrad waren definiert als UE, die seit Beginn der Einnahme der ersten Dosis bis mindestens 30 Tage nach Zeitpunkt des Therapieabbruchs, nach Tod, nach Entzug der Einverständniserklärung oder nach Datenschnitt aufgetreten sind. UE Grad 3 und 4 gemäß Studienbericht entsprechen UE Grad ≥ 5 gemäß Modul 4.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Subgruppenanalyse für den RET-M918T-Mutationsstatus

In Tabelle 42 ist für schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 43: Subgruppenanalyse¹⁾ zum RET-M918T-Mutationsstatus: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, gemäß Modul 4 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 %	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123		Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	
	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾
SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“				
positiv	66	11 (17)	65	26 (40)
negativ	50	17 (34)	51	18 (35)
unbekannt	7	1 (14)	8	2 (25)

¹⁾ Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt für UE nach SOC und PT, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Auswertung bezieht die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ nicht ein.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

⁴⁾ Teilnehmende mit dem jeweiligen Mutationsstatus.

⁵⁾ Anteil an Personen mit dem Ereignis.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis.

UE, die zum Therapieabbruch führten

In Tabelle 44 sind UE, die zum Therapieabbruch führten aus Modul 4 dargestellt. Im Studienbericht konnten nur Angaben zu den PT identifiziert werden.

Tabelle 44: UE, die zu einem Therapieabbruch führten¹⁾ mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123 n (%)	Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (7)	11 (9)
Ermüdung	3 (2)	6 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (6)	3 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (5)	12 (10)

¹⁾ Angaben konnten nur in Modul 4 identifiziert werden.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nicht zulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Es wurde keine Subgruppenanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 45 sind UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest (AESI)) ab einer Inzidenz ≥ 10 % für die Studie XL184-401 (EXAMINER) dargestellt. Effektschätzer wurden in Modul 4 nur für die AESI-Gruppe, nicht jedoch auf PT-Ebene berechnet.

Tabelle 45: UE von besonderem Interesse ab einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) UE von besonderem Interesse ab einer Inzidenz ≥ 10 % <i>AESI-Gruppe</i> <i>Preferred Term</i>	Cabozantinib 60 mg¹⁾²⁾ N = 123 <i>n (%)</i>	Cabozantinib 140 mg²⁾ N = 124 <i>n (%)</i>
Jegliches UE von besonderem Interesse	117 (95)	123 (99)
Diarrhö Diarrhö	83 (67) 83 (67)	90 (73) 90 (73)
Orale Stomatitis/Mucositis Schleimhautentzündung Stomatitis	51 (41) 24 (20) 21 (17)	71 (57) 38 (31) 31 (25)
Palmar-plantare Erythrodyästhesie Palmar-plantare Erythrodyästhesie	67 (55) 67 (55)	66 (53) 66 (53)
Reduziertes Gewicht Reduziertes Gewicht	38 (31) 38 (31)	65 (52) 65 (52)
Fatigue Fatigue	43 (35) 43 (35)	48 (39) 48 (39)
Verringerter Appetit Verringerter Appetit	44 (36) 44 (36)	46 (37) 46 (37)
Hypertonie Hypertonie	26 (21) 25 (20)	45 (36) 42 (34)
Übelkeit Übelkeit	24 (20) 24 (20)	40 (32) 40 (32)
Abdominaler Schmerz Abdominaler Schmerz Oberer abdominaler Schmerz	38 (31) 24 (20) 19 (15)	36 (29) 27 (22) 12 (10)
Ausschlag Ausschlag	22 (18) 11 (9)	31 (25) 22 (18)
Hämorrhagie	21 (17)	29 (23)
Obstipation Obstipation	20 (16) 20 (16)	24 (19) 24 (19)
Haarfarbenveränderung Haarfarbenveränderung	22 (18) 22 (18)	24 (19) 24 (19)
Dysgeusia Dysgeusia	27 (22) 27 (22)	23 (19) 23 (19)
Mundschmerz	28 (23)	17 (14)

¹⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

²⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Subgruppenanalyse für den RET-M918T-Mutationsstatus

In Tabelle 46 sind für alle UE von besonderem Interesse die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt. Der Anteil an Personen mit UE war bei RET-M918T-positiven Teilnehmenden im Cabozantinib-140mg-Arm um mindestens 10 % höher im Vergleich zum negativen Mutationsstatus bei folgenden UE: Diarrhö (positiv vs. negativ vs. unbekannt: 82 vs. 67 vs. 38 %), orale Stomatitis/Mukositis (63 vs. 53 vs. 38 %).

Tabelle 46: Subgruppenanalyse¹⁾ zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): UE von besonderem Interesse in der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): UE von besonderem Interesse AESI-Gruppe	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123		Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	
	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾
„Abdominalschmerz“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	20 (30) 16 (32) 2 (29)	65 51 8	21 (32) 15 (29) 0 (0)
„Obstipation“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	8 (12) 11 (22) 1 (14)	65 51 8	13 (20) 10 (20) 1 (13)
„Appetit vermindert“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	18 (27) 22 (44) 4 (57)	65 51 8	22 (34) 21 (41) 3 (38)
„Diarrhö“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	45 (68) 33 (66) 5 (71)	65 51 8	53 (82) 34 (67) 3 (38)
„Dysgeusie“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	14 (21) 13 (26) 0 (0)	65 51 8	15 (23) 8 (16) 0 (0)
„Fatigue“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	17 (26) 22 (44) 4 (57)	65 51 8	27 (42) 19 (37) 2 (25)
„Haarfarbenänderung“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	12 (18) 10 (20) 0 (0)	65 51 8	11 (17) 13 (25) 0 (0)
„Übelkeit“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	15 (23) 8 (16) 1 (14)	65 51 8	20 (31) 17 (33) 3 (38)
„Mundschmerzen“ positiv negativ unbekannt	66 50 7	16 (24) 11 (22) 1 (14)	65 51 8	8 (12) 7 (14) 2 (25)

Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): UE von besonderem Interesse AESI-Gruppe	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123		Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	
	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾
„Orale Stomatitis/Mukositis“				
positiv	66	23 (35)	65	41 (63)
negativ	50	25 (50)	51	27 (53)
unbekannt	7	3 (43)	8	3 (38)
„Ausschlag“				
positiv	66	8 (12)	65	17 (26)
negativ	50	12 (24)	51	13 (25)
unbekannt	7	2 (29)	8	1 (13)
„Palmar-plantare Erythrodyästhesie“				
positiv	66	41 (62)	65	34 (52)
negativ	50	24 (48)	51	28 (55)
unbekannt	7	2 (29)	8	4 (50)
„Reduziertes Gewicht“				
positiv	66	21 (32)	65	36 (55)
negativ	50	14 (28)	51	25 (49)
unbekannt	7	3 (43)	8	4 (50)
„Hypertonie“				
positiv	66	14 (21)	65	25 (38)
negativ	50	11 (22)	51	17 (33)
unbekannt	7	1 (14)	8	3 (38)
„Hämorrhagie“				
positiv	66	7 (11)	65	16 (25)
negativ	50	13 (26)	51	10 (20)
unbekannt	7	1 (14)	8	3 (38)

¹⁾ Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt für UE nach SOC und PT, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

²⁾ Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.

³⁾ Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.

⁴⁾ Teilnehmende mit dem jeweiligen Mutationsstatus

⁵⁾ Anteil an Personen mit dem Ereignis.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / Integriertes Web-Response-System; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.