

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

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

Ipsen Pharma GmbH

### **Modul 4 E**

*Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen.....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	12
4.2 Methodik .....	19
4.2.1 Fragestellung .....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Untemehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	35
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Untemehmers.....	39
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	47
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	48
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	55
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	56
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	60
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	62
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für einen indirekten Vergleich..	62
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	64
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	67
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT....	67
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	68
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	69
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	71
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	71
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	73
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	73
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	73
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	74
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	75
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	76
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	76
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	76
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	76
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	77
4.6	Referenzliste.....	78
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>80</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>	<b>90</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>94</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>	<b>95</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>144</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>	<b>147</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	54
Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	55
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für einen indirekten Vergleich .....	61
Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	64
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	65
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	66
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	66
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	68
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	69
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	72
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	72
Tabelle 4-32: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	76
Tabelle 4-33: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	81
Tabelle 4-34: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline.....	82
Tabelle 4-35: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	83
Tabelle 4-36: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	84
Tabelle 4-37: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline.....	85
Tabelle 4-38: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	86
Tabelle 4-39: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie in Embase.....	87
Tabelle 4-40: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie in Medline.....	88
Tabelle 4-41: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	89
Tabelle 4-42: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov ..	90
Tabelle 4-43: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	91
Tabelle 4-44: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR.....	91

Tabelle 4-45: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov.....	91
Tabelle 4-46: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	92
Tabelle 4-47: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR.....	92
Tabelle 4-48: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in clinicaltrials.gov .....	92
Tabelle 4-49: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in WHO ICTRP.....	93
Tabelle 4-50: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EU-CTR.....	93
Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ..	145
Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	148

**Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	14
Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie (RCT für indirekte Vergleiche).....	15
Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	22
Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie (RCT für indirekte Vergleiche).....	24



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich mit patientenindividueller Therapie .....	60

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best-Supportive-Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EBM	Evidence-Based Medicine
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angabe
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.d.	Nicht durchgeführt
per os	oral
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Terms) nach MedDRA
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
RAI	Radiojod
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Der G-BA empfiehlt die folgende zVT (G-BA 2022a):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care,

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Mit der Studie COSMIC-311 liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) vor (Brose et al. 2021). In der Studie sind erwachsene Patienten mit mindestens einer Vortherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib eingeschlossen. Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA benannten zVT vor. Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) COSMIC-311 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Zulassung herangezogen und wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Nebenwirkungen herangezogen und supportiv im Anhang 4-G dargestellt.

##### **Patientenpopulation**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

##### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Cabozantinib, welches gemäß Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2022) mit einer Dosis von einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os eingenommen wird (Ipsen Pharma GmbH 2022).

### **Vergleichsintervention**

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT (G-BA 2022a) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care,

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Für die Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich wurde Best-Supportive-Care berücksichtigt.

### **Endpunkte**

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

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (BMJV 2019).

### **Studientypen**

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

### Studiendauer

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

### Datenquellen

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

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 <sup>a</sup> Patientenpopulation	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.	Nicht vorbehandelte Patienten, Kinder- und Jugendliche
E2 Intervention	Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os. Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten $\geq$ Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf (40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2022)). <u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerfO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E3 Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sora fenib,</li> <li>- Lenvatinib und</li> <li>- Best-Supportive-Care,</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes <b>Für indirekte Vergleiche</b> Best-Supportive-Care	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität / Symptomatik</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; per os: oral; RAI: Radiojod; RCT: Randomized controlled trial; VerFO: Verfahrensordnung a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutrif bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2022).		

Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie (RCT für indirekte Vergleiche)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 <sup>a</sup> Patientenpopulation	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen	Nicht vorbehandelte Patienten, Kinder- und Jugendliche



	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.	
E2 Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sora fenib,</li> <li>- Lenvatinib und</li> <li>- Best-Supportive-Care,</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	Best-Supportive-Care	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität / Symptomatik</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RAI: Radiojod; RCT: Randomized controlled trial a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2022).		

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von

Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

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

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Bei der im Anwendungsgebiet differenziertes Schilddrüsenkarzinom vorliegenden Studie COSMIC-311 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Cabozantinib und Placebo jeweils mit Best-Supportive-Care, in der Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, behandelt wurden. Nach G-BA Verfahrensordnung (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (G-BA 2022b) handelt es sich bei der COSMIC-311-Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie COSMIC-311 sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen), Lebensqualität (EQ-5D VAS) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurden die verfügbaren Datenschnitte vom 19.08.2020 und 08.02.2021 herangezogen. Generell zeigen die Auswertungen ähnliche Ergebnisse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die vorliegende Studie COSMIC-31 kann für den Vergleich von Cabozantinib mit Best-Supportive-Care, nicht aber für den Vergleich mit der zVT herangezogen werden.

Gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (G-BA 2022a) konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Best-Supportive-Care erwogen. Da keine geeignete Studie auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnte, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Insgesamt kann auf Grundlage der verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, da keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Unter Abwägung der genannten Gesichtspunkte wird für das vorliegende Anwendungsgebiet der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet als:

**Kein Zusatznutzen belegt.**

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, gegenüber der G-BA definierten zVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Der G-BA empfiehlt die folgende zVT (G-BA 2022a):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und

- Best-Supportive-Care,

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Mit der Studie COSMIC-311 liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber BSC vor (Brose et al. 2021). In der Studie sind erwachsene Patienten mit mindestens einer Vortherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib eingeschlossen. Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA benannten zVT vor. Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) COSMIC-311 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Zulassung herangezogen und wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Nebenwirkungen herangezogen und supportiv im Anhang 4-G dargestellt.

### **Patientenpopulation**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Cabozantinib, welches gemäß Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2022) mit einer Dosis von einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os eingenommen wird (Ipsen Pharma GmbH 2022).

### **Vergleichsintervention**

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT (G-BA 2022a) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care,

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Für die Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich wurde Best-Supportive-Care berücksichtigt.

### **Endpunkte**

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

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (BMJV 2019).

### **Studientypen**

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

### **Studiendauer**

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

### **Datenquellen**

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

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

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

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, Publikationstyp und die Studiendauer; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-C.

Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden für direkte wie indirekte Vergleiche die in Tabelle 4-C definierten Einschlusskriterien herangezogen. Dabei kam für indirekte Vergleiche nur Best-Supportive-Care als Brückenkomparator in Frage.

Für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich wurden die in Tabelle 4-D beschriebenen Einschlusskriterien berücksichtigt.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2022).

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 <sup>a</sup> Patientenpopulation	Erwachsenem mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.	Nicht vorbehandelte Patienten, Kinder- und Jugendliche
E2 Intervention	Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 60 mg (40 mg bei Leberinsuffizienz) per os. Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten $\geq$ Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf (40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	(Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2022)). <u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerfO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.	
E3 Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sora fenib, - Lenvatinib und - Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes <b>Für indirekte Vergleiche</b> Best-Supportive-Care	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; per os: oral; RAI: Radiojod; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung</p> <p>a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2022).</p>		



Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie (RCT für indirekte Vergleiche)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
E1 <sup>a</sup> Patientenpopulation	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.	Nicht vorbehandelte Patienten, Kinder- und Jugendliche
E2 Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sora fenib, - Lenvatinib und - Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	Best-Supportive-Care	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RAI: Radiojod; RCT: Randomized controlled trial</p> <p>a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2022).</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die einen direkten Vergleich von Cabozantinib in zugelassener Dosierung und Darreichungsform gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes, beinhalten. Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte, wurde eine zusätzliche Suche nach RCT mit einem Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und dem Brückenkomparator Best-Supportive-Care durchgeführt, um diese für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT berücksichtigen zu können. Zusätzlich wurde für diesen Fall auch eine Recherche nach RCT mit der zVT und dem Brückenkomparator Best-Supportive-Care durchgeführt, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 01.04.2022. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien

(Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

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

- [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov)

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

Der Informationsstand bezieht sich auf den 01.04.2022. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken

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

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

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

Gesucht wurde zunächst nach RCT, die einen direkten Vergleich von Cabozantinib in zugelassener Dosierung und Darreichungsform gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes, beinhalten. Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte, wurde eine zusätzliche Suche nach RCT mit einem Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und dem Brückenkompator Best-Supportive-Care durchgeführt, um diese für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT berücksichtigen zu können. Zusätzlich wurde für diesen Fall auch eine Recherche nach RCT mit der zVT und dem Brückenkompator Best-Supportive-Care durchgeführt, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.

Die Registerrecherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die einen direkten Vergleich von Cabozantinib in zugelassener Dosierung und Darreichungsform gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Sorafenib oder Lenvatinib oder Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes, beinhalten.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Entsprechend der Vorgaben wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation geprüft nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen.

---

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

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2), Abfrage der Studienregister und Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.2.3.3) und Suche auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.2.3.4) identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-C und Tabelle 4-D) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der



Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diene zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Charakteristika dargestellter Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Anhang 4-G in Abschnitt G.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden für diese Studien in Anhang 4-G in Anhang G-1 detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Nicht zutreffend

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Studie COSMIC-311 wird gemäß der in der Verfahrensordnung vorgegebenen Weise im Anhang 4-G dargestellt. Die Studie wurde für die Herleitung eines Zusatznutzens allerdings ausgeschlossen, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach (Brose et al. 2021). Die COSMIC-311-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Best-Supportive-Care im Anwendungsgebiet und hat als pivotale Studie den Nutzen gezeigt. Auf Basis dieser Studie wurde Cabozantinib im Anwendungsgebiet von der EMA zugelassen. Daher wird die Studie zur Darstellung des Nutzens im Anhang 4-G vollumfänglich dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) herangezogen.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für den Vergleich Cabozantinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante Studie vor. Für den Vergleich Cabozantinib mit Best-Supportive-Care liegt nur die Studie

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

COSMIC-311 (Studie XL184-311) vor, die supportiv in Anhang 4-G dargestellt wird. Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Studie COSMIC-311 wird gemäß der in der Verfahrensordnung vorgegebenen Weise im Anhang 4-G dargestellt. Die Studie wurde für die Herleitung eines Zusatznutzens allerdings ausgeschlossen, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach (Brose et al. 2021). Die COSMIC-311-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Best-Supportive-Care im Anwendungsgebiet und hat als pivotale Studie den Nutzen gezeigt. Auf Basis dieser Studie wurde Cabozantinib im Anwendungsgebiet von der EMA zugelassen. Daher wird die Studie zur Darstellung des Nutzens im Anhang 4-G vollumfänglich dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) herangezogen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Studie COSMIC-311 wird gemäß der in der Verfahrensordnung vorgegebenen Weise im Anhang 4-G dargestellt. Die Studie wurde für die Herleitung eines Zusatznutzens allerdings ausgeschlossen, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach (Brose et al. 2021). Die COSMIC-311-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Best-Supportive-Care im Anwendungsgebiet und hat als pivotale Studie den Nutzen gezeigt. Auf Basis dieser Studie wurde Cabozantinib im Anwendungsgebiet von der EMA zugelassen. Daher wird die Studie zur Darstellung des Nutzens im Anhang 4-G vollumfänglich dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und

Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) herangezogen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da keine Studie identifiziert werden konnte, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem geeigneten Brückenkomparator verglich.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*



- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
COSMIC-311 (XL184-311)	ja	ja	laufend	Seit 2019 (Beginn Patienteneinschluss: 27.02.2019) Erster Datenschnitt: 19.08.2020 Zweiter Datenschnitt: 08.02.2021	Cabozantinib, Placebo

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 01.04.2022.

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
COSMIC-311 (XL184-311)	E3

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 01. April 2022 statt.

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

Die Suche nach Cabozantinib im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 169 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 26) wurden die verbleibenden 143 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 143 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-1). Dabei wurde auch die Studie COSMIC-311 ausgeschlossen, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach (Brose et al. 2021). Die COSMIC-311-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Best-Supportive-Care im Anwendungsgebiet.

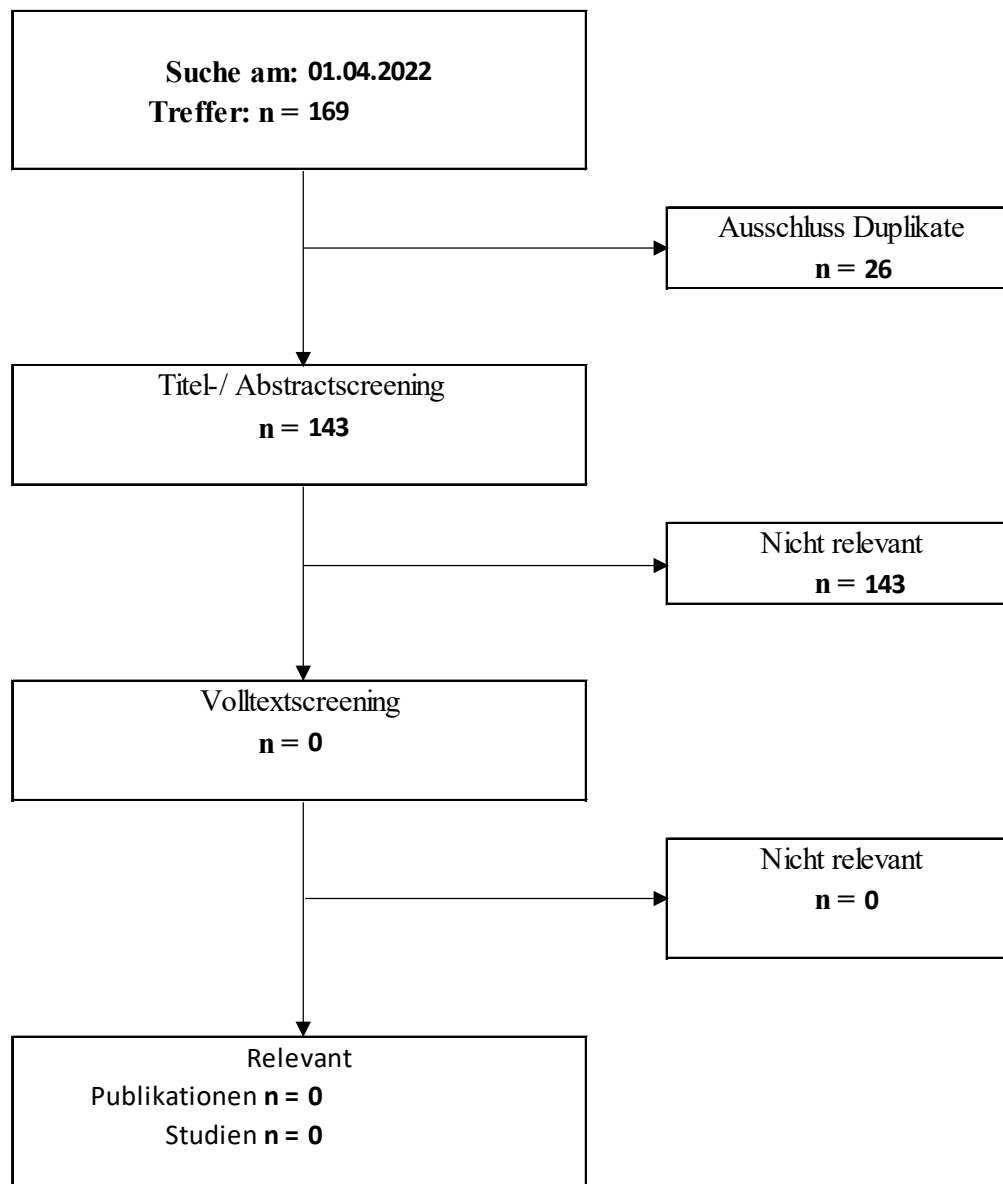


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studien design und/oder -ergebnisse.				

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

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP in Tabelle 4-3 bezieht sich auf den 01.04.2022. Die Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab zwar eine RCT (COSMIC-311-Studie), die allerdings nicht das Einschlusskriterium E3 (zweckmäßige Vergleichstherapie) erfüllte und deshalb ausgeschlossen wurde.

In den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Der Status der Information in Tabelle 4-4 ist der 05.04.2021.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text daraufhin.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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



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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. <sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmofifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmofifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.



## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COSMIC-311 (XL184-311)	ja	ja	laufend	Seit 2019 (Beginn Patienteneinschluss: 27.02.2019) Erster Datenschnitt: 19.08.2020 Zweiter Datenschnitt: 08.02.2021	Cabozantinib, Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-16 ist der 01.04.2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach*

*Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der zVT patientenindividuelle Therapie wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 01. April 2022 statt.

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

Die Suche nach Cabozantinib im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 169 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 26$ ) wurden die verbleibenden 143 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 142 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende  $n = 1$  Publikation wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, der den gesetzten Anforderungen entsprach. Es wurde keine im Volltext gesichtete Publikation ausgeschlossen (0).

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Cabozantinib ergab eine relevante Publikation, die sich auf die klinische Studie COSMIC-311 bezieht (Brose et al. 2021). Die COSMIC-311-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die prädefinierten Einschlusskriterien erfüllt (siehe Abbildung 4-2).

Die Suche nach patientenindividueller Therapie ergab eine Trefferzahl von insgesamt 631 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 200$ ) wurden die verbleibenden 431 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 431 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab keine relevante Publikation (siehe Abbildung 4-3).

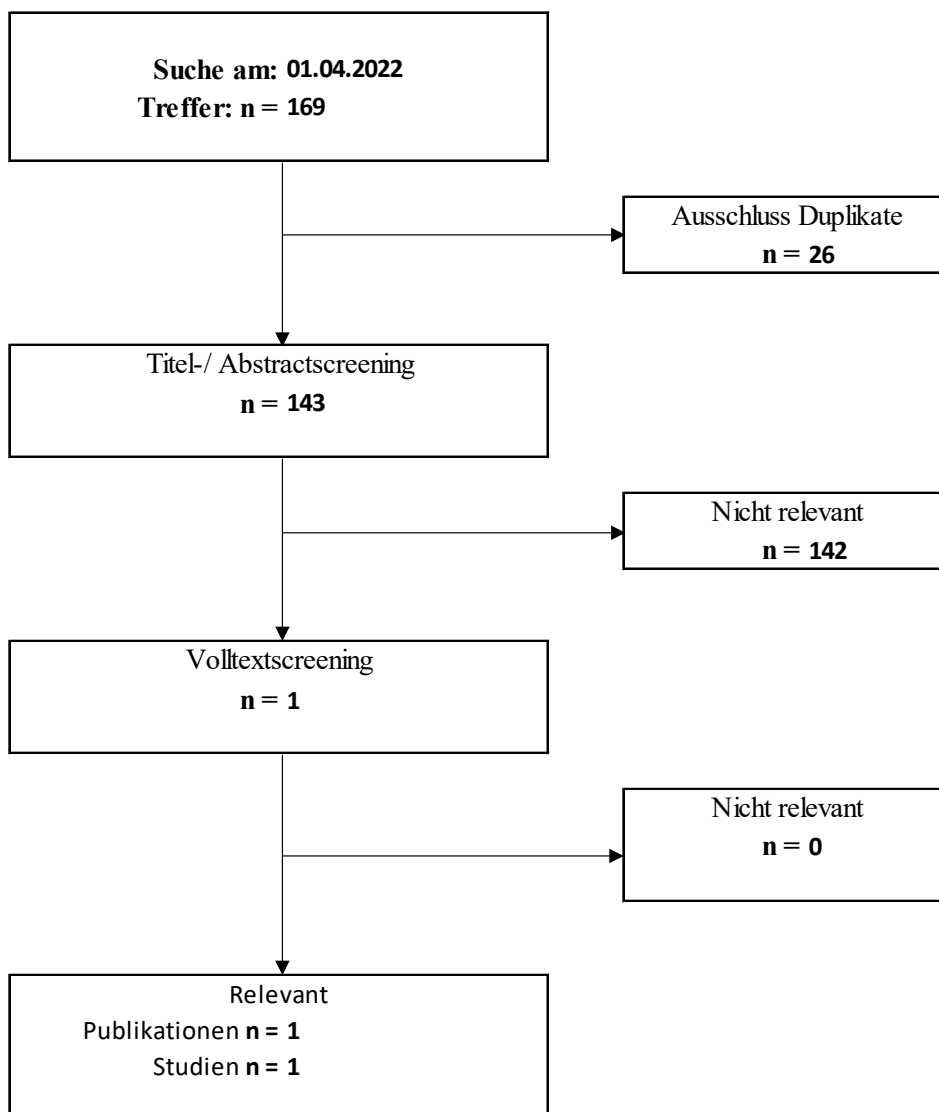


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

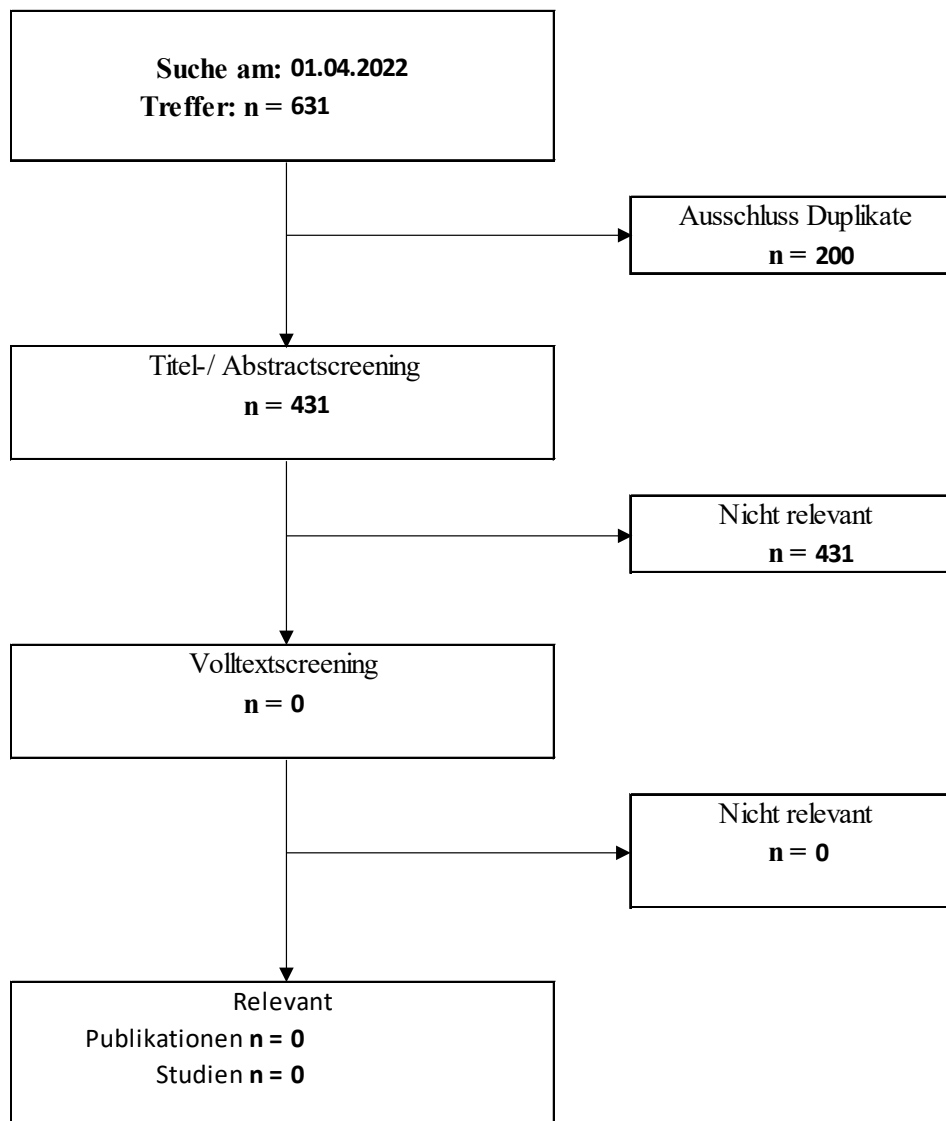


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich mit patientenindividueller Therapie

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine

neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für einen indirekten Vergleich

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Studien mit Cabozantinib</b>				
COSMIC-311 (XL184-311)	clinicaltrials.gov NCT03690388 (ClinicalTrials.gov 2021)	ja	ja (Brose et al. 2021)	laufend
	EU Clinical Trials Register: 2018-001771-21 (EU-Clinical Trials Register 0)			
	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): NCT03690388 (WHO-ICTRP 2021)			
<b>Studien mit Patientenindividueller Therapie</b>				
Nicht zutreffend				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder-ergebnisse. EU: Europäische Union; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP in Tabelle 4-18 bezieht sich auf den 01.04.2022. Die Studienregistersuche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab eine relevante Studie gegenüber BSC, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die COSMIC-311-Studie wurde in den drei Registern (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP) in insgesamt drei Registereinträgen identifiziert. In den Studienergebnisdatenbanken

Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) konnten keine Einträge zur Studie COSMIC-311 identifiziert werden.

Die Studienregistersuche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT ergab keine relevante Studie.

#### 4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Status der Information in Tabelle 4-19 ist der 05.04.2022.

#### 4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für einen indirekten Vergleich

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit Cabozantinib</b>						
COSMIC-311 (XL184-311)	ja	ja	nein	ja (Exelixis 2021a, 2021b)	ja (ClinicalTrials.gov 2021; EU-ClinicalTrials Register0; WHO-ICTRP 2021)	ja (Brose et al. 2021)
<b>Studien mit patientenindividuelle Therapie</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EU: Europäische Union; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p>						

Da auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wurde, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.



#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

**4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Bei der im Anwendungsgebiet differenziertes Schilddrüsenkarzinom vorliegenden Studie COSMIC-311 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Cabozantinib und Placebo jeweils mit Best-Supportive-Care, in der Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, behandelt wurden. Nach G-BA Verfahrensordnung (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (G-BA 2022b) handelt es sich bei der COSMIC-311-Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie COSMIC-311 sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen), Lebensqualität (EQ-5D VAS) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurden die verfügbaren Datenschnitte vom 19.08.2020 und 08.02.2021 herangezogen. Generell zeigen die Auswertungen ähnliche Ergebnisse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Die vorliegende Studie COSMIC-31 kann für den Vergleich von Cabozantinib mit Best-Supportive-Care, nicht aber für den Vergleich mit der zVT herangezogen werden.

Gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (G-BA 2022a) konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Best-Supportive-Care erwogen. Da keine geeignete Studie auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnte, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Insgesamt kann auf Grundlage der verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, da keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Gemäß dem am 11. November 2021 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zVT bei erwachsenen Patienten festgelegt (G-BA 2022a). Für die Patientenpopulation liegt keine Evidenz für den Vergleich von Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie vor, weshalb kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

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

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

Tabelle 4-32: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), refraktär gegenüber Radiojod (RAI) oder dafür nicht in Frage kommen, Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie	Kein Zusatznutzen belegt
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojod	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J., Lin C.-C., Vaisman F., Hoff A. O., Hitre E., Bowles D. W., Hernando J., Faoro L., Banerjee K., Oliver J. W., Keam B. und Capdevila, Jaume 2021. *Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 22 (8), S. 1126–1138.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 06.04.2022.
3. ClinicalTrials.gov 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388. XL184-311*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.
4. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21. XL184-311*. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001771-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21), abgerufen am: 01.04.2022.
5. Exelixis 2021a. *Clinical Study Report XL184-311: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-Targeted Therapy. Data on File*.
6. Exelixis 2021b. *XL184-311 Clinical Study Report Addendum 1. Data on File*.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-Nutzen/ Beratungsanforderung 2021-B-263. Data on file.*
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.03.2022 B2 in Kraft getreten am 23. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO\\_2021-12-16\\_iK-2022-03-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf), abgerufen am: 12.04.2022.*
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 12.04.2022.*
10. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 05.05.2022.*
11. WHO-ICTRP 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388. XL184-311. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.*
12. Wong S. S., Wilczynski N. L. und Haynes, R. B. 2006. *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc* 94 (1), S. 41–47.



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-33: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 31. März 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp differentiated thyroid cancer/	24794
2	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rthle cell* or h*rthle-cell*) adj5 (cancer* or tumor* or carcino* or neoplas* or struma malign*)).af.	33803
3	exp thyroid follicular carcinoma/	5468
4	exp thyroid papillary carcinoma/	16388
5	exp Hurthle cell carcinoma/ or exp thyroid parafollicular cell/	2067
6	(DTC or PTC or FTC).af.	33671
7	exp radioactive iodine/	21014
8	exp iodine 131/	20147
9	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI).af.	37095
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	111430
11	exp cabozantinib/	5171
12	(cabozan* or XL184 or XL 184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26 or L01EX07).af.	5606
13	cabometyx.mp.	109
14	849217-68-1.rn.	4790
15	11 or 12 or 13 or 14	5607
16	(random\$ or double-blind\$).tw.	1823639
17	placebo\$.mp.	492061
18	16 or 17	2040259
19	10 and 15 and 18	110
20	remove duplicates from 19	110

Tabelle 4-34: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 31. März 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) <sup>22</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Thyroid Neoplasms/	57937
2	(DTC or PTC or FTC).af.	21109
3	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*trhle cell* or h*trhle-cell*) and (cancer* or tumor* or carcino* or neoplas* or strumamalign*)).af.	24204
4	exp Iodine Radioisotopes/	51435
5	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI or "iodine 131").af.	29711
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	137309
7	(cabozan* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26 or L01EX07).af.	1327
8	cabometyx.mp.	15
9	849217-68-1.rn.	0
10	7 or 8 or 9	1328
11	randomi#ed controlled trial.pt.	562881
12	randomi#ed.mp.	992498
13	placebo.mp.	234203
14	11 or 12 or 13 (1031039)	1054810
15	6 and 10 and 14 (34)	34
16	remove duplicates from 15	34

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

Tabelle 4-35: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – Januar 2022	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Thyroid Neoplasms/	682
2	(DTC or PTC or FTC).af.	2238
3	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rthle cell* or h*rthle-cell*) and (cancer* or tumor* or carcino* or neoplas* or struma malign*))af.	844
4	exp Iodine Radioisotopes/	780
5	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI or "iodine 131").af.	1845
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4998
7	(cabozan* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26 or L01EX07).af.	446
8	cabometyx.mp.	6
9	7 or 8	446
10	6 and 9	25
11	remove duplicates from 10	25

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

Tabelle 4-36: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 31. März 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp differentiated thyroid cancer/	24794
2	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rthle cell* or h*rthle-cell*) adj5 (cancer* or tumo?r* or carcino* or neoplas* or struma malign*)).af.	33803
3	exp thyroid follicular carcinoma/	5468
4	exp thyroid papillary carcinoma/	16388
5	exp Hurthle cell carcinoma/ or exp thyroid parafollicular cell/	2067
6	(DTC or PTC or FTC).af.	33671
7	exp radioactive iodine/	21014
8	exp iodine 131/	20147
9	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI).af.	37095
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	111430
11	exp cabozantinib/	5171
12	(cabozan* or XL184 or XL 184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26 or L01EX07).af.	5606
13	cabometryx.mp.	109
14	849217-68-1.m.	4790
15	11 or 12 or 13 or 14	5607
16	(random\$ or double-blind\$).tw.	1823639
17	placebo\$.mp.	492061
18	16 or 17	2040259
19	10 and 15 and 18	110
20	remove duplicates from 19	110

Tabelle 4-37: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 31. März 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) <sup>23</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Thyroid Neoplasms/	57937
2	(DTC or PTC or FTC).af.	21109
3	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rtle cell* or h*rtle-cell*) and (cancer* or tumor* or carcino* or neoplas* or strumamalign*)).af.	24204
4	exp Iodine Radioisotopes/	51435
5	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI or "iodine 131").af.	29711
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	137309
7	(cabozan* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26 or L01EX07).af.	1327
8	cabometyx.mp.	15
9	849217-68-1.m.	0
10	7 or 8 or 9	1328
11	randomi#ed controlled trial.pt.	562881
12	randomi#ed.mp.	992498
13	placebo.mp.	234203
14	11 or 12 or 13 (1031039)	1054810
15	6 and 10 and 14 (34)	34
16	remove duplicates from 15	34

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

Tabelle 4-38: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – Januar 2022	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Thyroid Neoplasms/	682
2	(DTC or PTC or FTC).af.	2238
3	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rthle cell* or h*rthle-cell*) and (cancer* or tumor* or carcino* or neoplas* or struma malign*))af.	844
4	exp Iodine Radioisotopes/	780
5	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI or "iodine 131").af.	1845
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4998
7	(cabozan* or "XL 184" or XL184 or XL-184 or BMS907351 or BMS-907351 or "BMS 907351" or 849217-68-1 or L01XE26 or L01EX07).af.	446
8	cabometyx.mp.	6
9	7 or 8	446
10	6 and 9	25
11	remove duplicates from 10	25

Tabelle 4-39: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 31. März 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp differentiated thyroid cancer/	24794
2	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rtle cell* or h*rtle-cell*) adj5 (cancer* or tumor* or carcino* or neoplas* or struma malign*)).af.	33803
3	exp thyroid follicular carcinoma/	5468
4	exp thyroid papillary carcinoma/	16388
5	exp Hurthle cell carcinoma/ or exp thyroid parafollicular cell/	2067
6	(DTC or PTC or FTC).af.	33671
7	exp radioactive iodine/	21014
8	exp iodine 131/	20147
9	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI).af.	37095
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	111430
11	exp Sora fenib/	33481
12	(Sora fenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).af.	34763
13	exp lenvatinib/	4182
14	(Lenvatinib* or E7080 or E-7080 or E 7080 or er203492-00 or er203492-00).af.	4400
15	"Lenvima*".af.	173
16	"Kispix*".af.	8
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	36945
18	(random\$ or double-blind\$).tw.	1823639
19	placebo\$.mp.	492061
20	18 or 19	2040259
21	10 and 17 and 20	384
22	remove duplicates from 21	379



Tabelle 4-40: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 31. März 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) <sup>24</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Thyroid Neoplasms/	57937
2	(DTC or PTC or FTC).af.	21109
3	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rtle cell* or h*rtle-cell*) and (cancer* or tumo?r* or carcino* or neoplas* or strumamalign*)).af.	24204
4	exp Iodine Radioisotopes/	51435
5	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI or "iodine 131").af.	29711
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	137309
7	(Lenvatinib* or E7080 or E-7080 or E 7080 or er203492-00 or er203492-00).af.	1430
8	"Lenvima*".af.	18
9	"Kisplyx*".af.	1
10	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).af.	10516
11	7 or 8 or 9 or 10	11411
12	randomi#ed controlled trial.pt.	562881
13	randomi#ed.mp.	992498
14	placebo.mp.	234203
15	12 or 13 or 14	1054810
16	6 and 11 and 15	95
17	remove duplicates from 16	95

<sup>24</sup> Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 8 und 9 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren

Tabelle 4-41: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie in Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – Januar 2022	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Thyroid Neoplasms/	682
2	(DTC or PTC or FTC).af.	2238
3	((differentiat* thyroid or papillary* thyroid or follicular* thyroid or h*rtle cell* or h*rtle-cell*) and (cancer* or tumo?r* or carcino* or neoplas* or struma malign*)).af.	844
4	exp Iodine Radioisotopes/	780
5	(radioactive iodine-refractory or radioiodine or radioiodine-refractory or RAI or "iodine 131").af.	1845
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4998
7	(Lenvatinib* or E7080 or E-7080 or E 7080 or er203492-00 or er203492-00).af.	456
8	("Lenvima*" or "Kispix*").af.	13
9	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).af.	2208
10	7 or 8 or 9	2524
11	6 and 10	163
12	remove duplicates from 11	157

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	lina gliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-42: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in *clinicaltrials.gov*

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+follicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+follicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184</a>
<b>Suchstrategie</b>	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; differentiated thyroid cancer OR thyroid neoplasm OR papillary thyroid cancer OR follicular thyroid cancer OR PTC OR FTC [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
<b>Treffer</b>	20

Tabelle 4-43: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Suchstrategie</b>	thyroid cancer AND ca bozantinib OR thyroid cancer AND XL184
<b>Treffer</b>	65 Einträge zu 22 Studien

Tabelle 4-44: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184+OR+BMS907351">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184+OR+BMS907351</a>
<b>Suchstrategie</b>	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184 OR BMS907351
<b>Treffer</b>	61

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

Tabelle 4-45: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+follicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+follicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC&amp;intr=cabozantinib+OR+XL184</a>
<b>Suchstrategie</b>	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; differentiated thyroid cancer OR thyroid neoplasm OR papillary thyroid cancer OR follicular thyroid cancer OR PTC OR FTC [Conditions] AND ca bozantinib OR XL184 [Intervention]
<b>Treffer</b>	20

Tabelle 4-46: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Suchstrategie</b>	thyroid cancer AND cabozantinib OR thyroid cancer AND XL184
<b>Treffer</b>	65 Einträge zu 22 Studien

Tabelle 4-47: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184+OR+BMS907351">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cabozantinib+OR+849217-68-1+OR+XL184+OR+BMS907351</a>
<b>Suchstrategie</b>	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184 OR BMS907351
<b>Treffer</b>	61

Tabelle 4-48: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+follicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC&amp;term=%28radioactive+iodine+OR+Radioiodine+OR+RAI%29+AND+refractory+&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;intr=&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;locn=&amp;rsub=&amp;strd_s=&amp;strd_e=&amp;prcd_s=&amp;prcd_e=&amp;sfpd_s=&amp;sfpd_e=&amp;rfpd_s=&amp;rfpd_e=&amp;lupd_s=&amp;lupd_e=&amp;sort=">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+follicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC&amp;term=%28radioactive+iodine+OR+Radioiodine+OR+RAI%29+AND+refractory+&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;intr=&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;locn=&amp;rsub=&amp;strd_s=&amp;strd_e=&amp;prcd_s=&amp;prcd_e=&amp;sfpd_s=&amp;sfpd_e=&amp;rfpd_s=&amp;rfpd_e=&amp;lupd_s=&amp;lupd_e=&amp;sort=</a>
<b>Suchstrategie</b>	(radioactive iodine OR Radioiodine OR RAI) AND refractory   differentiated Thyroid Cancer OR Thyroid Neoplasm OR papillary thyroid Cancer OR follicular thyroid Cancer OR PTC OR FTC
<b>Treffer</b>	66

Tabelle 4-49: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in WHO ICTRP

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Suchstrategie</b>	(radioactive iodine refractory OR Radioiodine refractory OR RAI refractory) AND (differentiated Thyroid Cancer OR Thyroid Neoplasm OR papillary thyroid Cancer OR follicular thyroid Cancer OR PTC OR FTC)
<b>Treffer</b>	86 Einträge zu 44 Studien

Tabelle 4-50: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EU-CTR

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2022
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+ORfollicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=differentiated+Thyroid+Cancer+OR+Thyroid+Neoplasm+OR+papillary+thyroid+Cancer+OR+ORfollicular+thyroid+Cancer+OR+PTC+OR+FTC</a>
<b>Suchstrategie</b>	(differentiated Thyroid Cancer OR Thyroid Neoplasm OR papillary thyroid Cancer OR follicular thyroid Cancer OR PTC OR FTC)
<b>Treffer</b>	48

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Alle Treffer der bibliographischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel/Abstract-Durchsicht ausgeschlossen (siehe auch 4.3.1.1.2).

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

Alle im Volltext gesichteten Treffer der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit Cabozantinib wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen (siehe auch 4.3.1.1.2).

**Suche nach patientenindividueller Therapie**

Alle Treffer der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit patientenindividueller Therapie wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel/Abstract-Durchsicht ausgeschlossen (siehe auch 4.3.1.1.2).

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

1. ClinicalTrialsGOV 2012. *Impact of BRAFV600E Intratumor Heterogeneity in Thyroid Cancer Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: NCT01700699 / BRAF-TKI-DTC1*. University of Salerno (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700699>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619 / XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
3. ClinicalTrialsGOV 2013. *Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer: NCT01683110 / XL184-209*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683110>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
4. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies: NCT00215605 / XL184-001*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215605>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
5. ClinicalTrialsGOV 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer: NCT01811212 / NCI-2013-00554 2012C0101 RU241210I OSU 12154 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 P30CA016058 UMICA186705*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811212>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E5.
6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors: NCT01709435 / NCI-2012-01890 P121149 COG-ADVL1211 NCI-2013-01571 CDR0000741914 ADVL1211 UMICA097452*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709435>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
7. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line*



*Setting: NCT02041260 / UPCC 28313.* Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041260>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

8. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388 / XL184-311.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E3.

9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer: NCT03630120 / MCC-19442.* H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

10. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer: NCT00704730 / XL184-301.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704730>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

11. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC): NCT04760288 / CO42865 2020-005269-15.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

12. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer: NCT04211337 / 17478 J2G-MC-JZJB 2019-001978-28.* Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

13. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer: NCT01896479 / XL184-401.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896479>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

14. ClinicalTrialsGOV 2022. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592 / NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

15. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer: NCT02592356 / 2014-0864 NCI-2015-02058.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

16. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960 / XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
17. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer: NCT03914300 / NCI-2019-02220 10240 UM1CA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914300>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
18. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484 / NCI-2020-05956 2020-12258 10387*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
19. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors: NCT03866382 / NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
20. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study: NCT04400474 / GETNE-T1914 2019-002279-32*. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400474>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
21. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-M: 2019-001978-28 / J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001978-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
22. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 1 STUDY OF XL184 (CABOZANTINIB, IND# 116059) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS: 2018-004591-35 / ADVL1211*. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (NCI/CTEP) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004591-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and*

*Other Advanced Solid Tumors: 2016-004390-41 / BLU-667-1101*. Blueprint Medicines (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004390-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study to Compare Bempegaldesleukin Combined with Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI alone in Participants with Previously Untreated Advanced or Metasta: 2018-003200-39 / CA045-011*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003200-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003200-39), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK,: 2016-003616-13 / TPX-0005-01*. Turning Point Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003616-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Randomized Study Evaluating Multiple Nivolumab Combination Therapies in Patients with Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of Platinum-Based Chemother: 2018-004283-65 / CA209-79X*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004283-65](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004283-65), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

27. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one immunocheKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1): 2018-000582-36 / BREAKPOINT*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000582-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan: 2015-002133-22 / C31005*. Millenium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002133-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: 2013-001010-14 / XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-)

001010-14, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91 / XL184-309*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001001-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior: 2012-001834-33 / XL184-307*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001834-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer: 2012-001426-99 / XL184-306*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001426-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21 / XL184-311*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001771-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E3.

34. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20 / CA209-9ER*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000759-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

35. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant: 2020-000348-77 / XL184-315*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000348-77](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

36. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Single Arm Interventional Trial Evaluating the Activity and Safety of combination between Cabozantinib and Temozolomide in Lung and GEP-NENs progressive after SSAr, everolimus, sunitinib: 2020-001898-78 / CABOTEM*. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2020-001898-78, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

37. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure: 2019-002184-97 / CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002184-97](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002184-97), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

38. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating reduced starting dose and dose escalation of Cabozantinib as second-line therapy for advanced HCC in patients with preserved liver function: 2020-000775-20 / CaboRISE*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000775-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000775-20), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

39. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and impaired liver function (Child-Pugh score B7-8) - CABOCHILD -: 2019-001075-36 / CaboCHILD*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001075-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001075-36), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

40. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II trial aiming to assess the safety and activity of the combination of cabozantinib plus lanreotide in gastroenteropancreatic (GEP) and thoracic neuroendocrine tumor (NET): The LOLA trial: 2019-004506-10 / LOLATrial*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004506-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004506-10), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

41. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial evaluating the activity of cabozantinib in pre-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): 2019-000674-28 / DMP-001*. Dipartimento di Medicina di Precisione - Università degli studi della Campania "L. Vanvitelli" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000674-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000674-28), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

42. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2019-001316-38 / UR1909*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001316-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of Cabozantinib for hepatocellular carcinoma patients intolerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafenib. (ACTION trial): 2019-004991-20 / ACTION*. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2019-004991-20, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of Cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3: 2020-002541-41 / 02679*. Universitätsmedizin Göttingen (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002541-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002541-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR: 2018-002820-18 / F-FR-60000-023*. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002820-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, non-randomized, single arm, translational study of Cabozantinib for Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Refractory to first line Treatment: 2019-004728-39 / AURORA*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004728-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004728-39), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of Cabozantinib in combination with avelumab in patients refractory to standard chemotherapy with advanced: 2021-000986-34 / CaboAveNEC*. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000986-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000986-34), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I-II Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Immunoregulatory Activity, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death-1 (PD-1) Antibody: 2012-001514-42 / CA209-040*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001514-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001514-42), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c: 2017-004367-12 / FCRI73009*. Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004367-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE*

*IN PATIENTS WITH INOPERABLE: 2020-000502-29 / WO41994*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000502-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF TEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS DOCETAXEL MO: 2020-000100-11 / GO41892*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000100-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF PRALSETINIB VERSUS STANDARD OF CARE FOR TREATMENT OF RET-MUTATED MEDULLARY THYROID CANCER: 2020-005269-15 / CO42865*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005269-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005269-15), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors: 2009-012964-14 / XL184-203*. Exelixis Inc (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012964-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxorubicin: 2013-000762-11 / 62113-55115*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000762-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: 2015-003436-13 / 105RC101*. TRACON Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003436-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous: 2018-003354-24 / XL184-312*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003354-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003354-24), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients: 2013-003402-40 / XL184-*

401. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003402-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
58. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M: 2018-004567-31 / XL184-313*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004567-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
59. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib (CB-Cabo) vs. Placebo with Cabozantinib (Pbo-Cabo) in Patients with Advanced: 2018-000363-91 / CX-839-008*. Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000363-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
60. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg: 2016-002778-11 / E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002778-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
61. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single center, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced (Unresectable or Metastatic) Adrenocortical Carcinoma: 2018-001802-27 / F002MH0218\_1*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001802-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001802-27), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
62. EU-Clinical Trials Register 0. *Advanced or Metastatic Collecting ducts renal cell carcinoma: 2017-003103-22 / BONSAI*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003103-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003103-22), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
63. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer: 2015-003249-25 / ATLANTIS\_2015*. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003249-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
64. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed Aft: 2020-002075-35 / MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.).



Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002075-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002075-35), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

65. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib in patients with advanced penile squamous cell carcinoma (PSCC): an open-label, single-center, phase 2, single-arm trial (CaboPen): 2017-001963-19 / CaboPen*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001963-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001963-19), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

66. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib plus Ddurvalumab in patients with advanced and chemotherapy-treated bladder carcinoma, of urothelial and non-urothelial histology: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm pro: 2017-000580-32 / ARCADIA*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000580-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000580-32), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

67. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib treatment in a phase II study for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) refractory to PD-1 or PD-L1 inhibitors: 2019-004126-13 / CaPture*. University Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004126-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004126-13), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

68. EU-Clinical Trials Register 0. *CABRAMET - A phase 2 study of cabozantinib in renal cell carcinoma (mRCC) with brain metastases: 2019-000678-41 / ET19-006*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000678-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000678-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

69. EU-Clinical Trials Register 0. *CYP3A4\*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy: 2018-003954-26 / STAR22*. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003954-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

70. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy and safety of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma progressing on or intolerant to prior treatment with immune checkpoint inhibitors: A Phase II study (Immunocabo): 2019-002860-29 / ONC-2019-002*. IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002860-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002860-29), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

71. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase 3 para evaluar la eficacia de XL184 frente a placebo en pacientes con cáncer medular tiroideo, no extirpable, localmente avanzado o metast: 2008-002320-29 / XL184-301*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2008-002320-29, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

72. EU-Clinical Trials Register 0. *Étude de tolérance au Cabozantinib dans le carcinome hépatocellulaire CLERANCE HCC (Cabozantinib toLERANCE study in HepatoCellular Carcinoma): 2019-001142-18 / 69HCL18\_0977*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001142-18)

search/search?query=eudract\_number:2019-001142-18, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

73. EU-Clinical Trials Register 0. *MegaMOST- A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic: 2019-001494-88 / ET19-073*. Centre Léon Bérard (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88)

search/search?query=eudract\_number:2019-001494-88, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

74. EU-Clinical Trials Register 0. *Multiparametric assessment of bone response in mCRPC patients treated with Cabozantinib upon progression to chemotherapy and next generation hormonal agents: a phase II study: 2021-000520-35 / ASSTBS-FARM-ONC-MERIDIAN-2020*. AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000520-35)

search/search?query=eudract\_number:2021-000520-35, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

75. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors: 2019-001238-32 / ADVL1622*. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.).

Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32)

001238-32, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

76. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II single arm study with CABozantinib in Non-Small Cell Lung Cancer patients with MET deregulation: 2017-004157-16 / CABinMET*. FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE (FORT) (Hrsg.).

Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004157-16)

004157-16, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

77. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: 2018-001201-93 / CABOPRE*. Fundación ONCOSUR (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93)

search/search?query=eudract\_number:2018-001201-93, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

78. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study of cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who progressed during neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy with imatinib and sunitinib: 2014-000501-13 / 1317-STBSG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.).

Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-)

000501-13, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

79. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study to evaluate the activity and safety of Cabozantinib in pretreated, advanced RET-reArranged non-small cell lung cancer patients: CRETA trial: 2018-002948-88 / CRETA*. ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002948-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002948-88), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

80. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study of cabozantinib efficacy, safety and tolerability in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: CABOMAYOR study: 2019-001639-30 / CABOMAYOR*. Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001639-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30), abgerufen am: 01.04.2022.

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001639-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

81. EU-Clinical Trials Register 0. *The efficacy of cabozantinib in advanced salivary gland cancer patients, a phase II clinical trial: 2018-000682-36 / NL65109.091.18*. Radboud university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000682-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000682-36), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

82. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619 / XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

83. WHO ICTRP 2015. *Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer: NCT01683110 / XL184-209*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683110>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

84. WHO ICTRP 2015. *Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies: NCT00215605 / XL184-001*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215605>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

85. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors: NCT01709435 / NCI-2012-01890;P121149;COG-ADVL1211;NCI-2013-*

*01571;CDR0000741914;ADVL1211;ADVL1211;UMICA097452;NCI-2012-01890 /*

*ADVL1211 CDR0000741914 COG-ADVL1211 NCI-2012-01890 NCI-2013-01571*

*P121149 UMICA097452*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709435>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

86. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer: NCT01811212 / NCI-2013-00554;2012C0101;RU241210I;OSU*

*12154;9312;9312;N01CM00039;N01CM00070;N01CM00071;N01CM00099;P30CA016*

058;UMICA186705;NCI-2013-00554 / 2012C0101 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 NCI-2013-00554 OSU 12154 P30CA016058 RU2412101 UMICA186705. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811212>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E5.

87. WHO ICTRP 2020. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer: NCT00704730 / XL184-301*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

88. WHO ICTRP 2021. *A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531): NCT04211337 / J2G-MC-JZJB; 2019-001978-28; 17478 / 17478 2019-001978-28 J2G-MC-JZJB*. Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

89. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer: EUCTR2019-001978-28-CZ / J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

90. WHO ICTRP 2021. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting: NCT02041260 / UPCC 28313*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041260>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

91. WHO ICTRP 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388 / XL184-311*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E3.

92. WHO ICTRP 2021. *A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer: NCT01896479 / XL184-401*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896479>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

93. WHO ICTRP 2021. *Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer: NCT03630120 / MCC-19442*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630120>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

94. WHO ICTRP 2021. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM: PER-113-09 / NCT00704730*. EXELISIS, INC. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-09>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

95. WHO ICTRP 2021. *Efficacy Study of XL184 in Adults With Medullary Thyroid Cancer: CTRI/2009/091/000790 / 2008-002320-29; NCT00704730; XL184-301 (Protocol version 3.3 (India) dated 16 Nov 2011 / 2008-002320-29 NCT00704730 XL184-301 (Protocol version 3.3 (India) dated 16 Nov 2011.* Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000790>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

96. WHO ICTRP 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960 / XL184-021.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

97. WHO ICTRP 2022. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC): NCT04760288 / 2020-005269-15; CO42865 / 2020-005269-15 CO42865.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760288>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

98. WHO ICTRP 2022. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: DRKS00005513 / NCT00704730; XL184-301 / NCT00704730 XL184-301.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005513>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

99. WHO ICTRP 2022. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592 / NCI-2016-*

*01258; ADVL1622; ADVL1622; ADVL1622; U10CA180886; NCI-2016-01258 / ADVL1622 NCI-2016-01258 U10CA180886.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

100. WHO ICTRP 2022. *Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer: NCT02592356 / NCI-2015-02058; 2014-0864; 2014-0864 / 2014-0864 NCI-2015-02058.*

M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592356>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

101. WHO ICTRP 2022. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer: NCT03914300 / NCI-2019-02220; 10240; 10240; UMICA186712; NCI-2019-02220 / 10240 NCI-2019-02220 UMICA186712.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914300>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

102. WHO ICTRP 2022. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484/NCI-2020-05956;2020-12258;10387;10387;NCI-2020-05956/103872020-12258 NCI-2020-05956*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

103. WHO ICTRP 2022. *Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study: NCT04400474/2019-002279-32;GETNE-T1914/2019-002279-32 GETNE-T1914*. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400474>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

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

### Suche nach Cabozantinib

- 1a. ClinicalTrialsGOV 2012. *Impact of BRAFV600E Intratumor Heterogeneity in Thyroid Cancer Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: NCT01700699 / BRAF-TKI-DTC1*. University of Salerno (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700699>, abgerufen am: 01.04.2022.
- Ausschlussgrund: nicht E1.
- 2a. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619 / XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619>, abgerufen am: 01.04.2022.
- Ausschlussgrund: nicht E1.
- 3a. ClinicalTrialsGOV 2013. *Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer: NCT01683110 / XL184-209*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683110>, abgerufen am: 01.04.2022.
- Ausschlussgrund: nicht E1.
- 4a. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies: NCT00215605 / XL184-001*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215605>, abgerufen am: 01.04.2022.
- Ausschlussgrund: nicht E1.
- 5a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer: NCT01811212 / NCI-2013-00554 2012C0101 RU241210I OSU 12154 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 P30CA016058 UMICA186705*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811212>, abgerufen am: 01.04.2022.
- Ausschlussgrund: nicht E5.
- 6a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors: NCT01709435 / NCI-2012-01890 P121149 COG-*

*ADVL1211 NCI-2013-01571 CDR0000741914 ADVL1211 UMICA097452*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709435>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 7a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting: NCT02041260 / UPCC 28313*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041260>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 8a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer: NCT03630120 / MCC-19442*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 9a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer: NCT00704730 / XL184-301*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704730>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 10a. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC): NCT04760288 / CO42865 2020-005269-15*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 11a. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer: NCT04211337 / 17478 J2G-MC-JZJB 2019-001978-28*. Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 12a. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer: NCT01896479 / XL184-401*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896479>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 13a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592 / NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 14a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer: NCT02592356 / 2014-0864 NCI-2015-02058*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 15a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960 / XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 16a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer: NCT03914300 / NCI-2019-02220 10240 UMICA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914300>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 17a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484 / NCI-2020-05956 2020-12258 10387*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 18a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors: NCT03866382 / NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 19a. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study: NCT04400474 / GETNE-T1914 2019-002279-32*. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400474>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 20a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-M: 2019-001978-28 / J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001978-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 21a. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 1 STUDY OF XL184 (CABOZANTINIB, IND# 116059) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS: 2018-004591-35 / ADVL1211*. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (NCI/CTEP) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004591-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 22a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer*



(NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors: 2016-004390-41 / BLU-667-1101. Blueprint Medicines (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004390-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

23a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study to Compare Bempegaldesleukin Combined with Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI alone in Participants with Previously Untreated Advanced or Metasta: 2018-003200-39 / CA045-011*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003200-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003200-39), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

24a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK,: 2016-003616-13 / TPX-0005-01*. Turning Point Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003616-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

25a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Randomized Study Evaluating Multiple Nivolumab Combination Therapies in Patients with Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of Platinum-Based Chemother: 2018-004283-65 / CA209-79X*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004283-65](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004283-65), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

26a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one immunocheKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1): 2018-000582-36 / BREAKPOINT. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI"* (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000582-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

27a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan: 2015-002133-22 / C31005*. Millenium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002133-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

28a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: 2013-001010-14 / XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-)

001010-14, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 29a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91 / XL184-309*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001001-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 30a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior: 2012-001834-33 / XL184-307*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001834-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 31a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer: 2012-001426-99 / XL184-306*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001426-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 32a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2017-000759-20 / CA209-9ER*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000759-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 33a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant: 2020-000348-77 / XL184-315*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000348-77](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 34a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Single Arm Interventional Trial Evaluating the Activity and Safety of combination between Cabozantinib and Temozolomide in Lung and GEP-NENs progressive after SSAr, everolimus, sunitinib: 2020-001898-78 / CABOTEM*. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-001898-78](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001898-78), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 35a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure: 2019-002184-97 / CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002184-97](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002184-97)

002184-97, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

36a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating reduced starting dose and dose escalation of Cabozantinib as second-line therapy for advanced HCC in patients with preserved liver function: 2020-000775-20 / CaboRISE*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000775-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000775-20), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

37a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and impaired liver function (Child-Pugh score B7-8) - CABOCHILD -: 2019-001075-36 / CaboCHILD*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001075-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001075-36), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

38a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II trial aiming to assess the safety and activity of the combination of cabozantinib plus lanreotide in gastroenteropancreatic (GEP) and thoracic neuroendocrine tumor (NET): The LOLA trial: 2019-004506-10 / LOLATrial*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004506-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004506-10), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

39a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial evaluating the activity of cabozantinib in pre-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): 2019-000674-28 / DMP-001*. Dipartimento di Medicina di Precisione - Università degli studi della Campania "L. Vanvitelli" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000674-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000674-28), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

40a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2019-001316-38 / UR1909*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001316-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

41a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of Cabozantinib for hepatocellular carcinoma patients intolerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafenib. (ACTION trial): 2019-004991-20 / ACTION*. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004991-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004991-20), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

42a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of Cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3: 2020-002541-41 / 02679*. Universitätsmedizin Göttingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2020-002541-41, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 43a. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR: 2018-002820-18 / F-FR-60000-023*. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002820-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 44a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, non-randomized, single arm, translational study of CAbozantinib for Patients with HepatocellUlaR CarcinOma (HCC) Refractory to first line TreAtment: 2019-004728-39 / AURORA*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004728-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004728-39), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 45a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of Cabozantinib in combination with avelumab in patients refractory to standard chemotherapy with advanced: 2021-000986-34 / CaboAveNEC*. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000986-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000986-34), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 46a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I-II Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Immunoregulatory Activity, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death-1 (PD-1) Antibod: 2012-001514-42 / CA209-040*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001514-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001514-42), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 47a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c: 2017-004367-12 / FCRI 73009*.

Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004367-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 48a. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB: 2020-000502-29 / WO41994*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000502-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29)

000502-29, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

49a. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF TEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS DOCETAXEL* MO: 2020-000100-11 / GO41892. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000100-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

50a. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF PRALSETINIB VERSUS STANDARD OF CARE FOR TREATMENT OF RET-MUTATED MEDULLARY THYROID CANCER*: 2020-005269-15 / CO42865. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005269-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005269-15), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

51a. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors*: 2009-012964-14 / XL184-203. Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012964-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

52a. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxorubicin*: 2013-000762-11 / 62113-55115. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000762-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

53a. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA*: 2015-003436-13 / 105RC101. TRACON Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003436-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

54a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous*: 2018-003354-24 / XL184-312. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003354-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003354-24), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

55a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients*: 2013-003402-40 / XL184-

401. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003402-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

56a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M: 2018-004567-31 / XL184-313*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004567-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

57a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib (CB-Cabo) vs. Placebo with Cabozantinib (Pbo-Cabo) in Patients with Advanced: 2018-000363-91 / CX-839-008*. Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000363-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

58a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg: 2016-002778-11 / E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002778-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

59a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single center, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced (Unresectable or Metastatic) Adrenocortical Carcinoma: 2018-001802-27 / F002MH0218\_1*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001802-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001802-27), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

60a. EU-Clinical Trials Register 0. *Advanced or Metastatic Collecting ducts renal cell carcinoma: 2017-003103-22 / BONSAI*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003103-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003103-22), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

61a. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer: 2015-003249-25 / ATLANTIS\_2015*. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003249-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

62a. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed Aft: 2020-002075-35 / MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002075-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002075-35), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 63a. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib in patients with advanced penile squamous cell carcinoma (PSCC): an open-label, single-center, phase 2, single-arm trial (CaboPen): 2017-001963-19 / CaboPen*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001963-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001963-19), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 64a. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib plus Ddurvalumab in patients with advanced and chemotherapy-treated bladder carcinoma, of urothelial and non-urothelial histology: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm pro: 2017-000580-32 / ARCADIA*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000580-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000580-32), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 65a. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib treatment in a phase II study for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) refractory to PD-1 or PD-L1 inhibitors: 2019-004126-13 / CaPtire*. University Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004126-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004126-13), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 66a. EU-Clinical Trials Register 0. *CABRAMET - A phase 2 study of cabozantinib in renal cell carcinoma (mRCC) with brain metastases: 2019-000678-41 / ET19-006*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000678-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000678-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 67a. EU-Clinical Trials Register 0. *CYP3A4\*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy: 2018-003954-26 / STAR22*. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003954-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 68a. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy and safety of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma progressing on or intolerant to prior treatment with immune checkpoint inhibitors: A Phase II study (Immunocabo): 2019-002860-29 / ONC-2019-002*. IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002860-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002860-29), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 69a. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase 3 para evaluar la eficacia de XL184 frente a placebo en pacientes con cáncer medular tiroideo, no extirpable, localmente avanzado o metast: 2008-002320-29 / XL184-301*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-002320-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29), abgerufen am: 01.04.2022.

search/search?query=eudract\_number:2008-002320-29, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

70a. EU-Clinical Trials Register 0. *Étude de tolérance au Cabozantinib dans le carcinome hépatocellulaire CLERANCE HCC (Cabozantinib toLERANCE study in HepatoCellular Carcinoma): 2019-001142-18 / 69HCL18\_0977*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001142-18)

search/search?query=eudract\_number:2019-001142-18, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

71a. EU-Clinical Trials Register 0. *MegaMOST- A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic: 2019-001494-88 / ET19-073*. Centre

Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88)

search/search?query=eudract\_number:2019-001494-88, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

72a. EU-Clinical Trials Register 0. *Multiparametric assessment of bone response in mCRPC patients treated with Cabozantinib upon progression to chemotherapy and next generation hormonal agents: a phase II study: 2021-000520-35 / ASSTBS-FARM-ONC-MERIDIAN-2020*. AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DEGLI SPEDALI

CIVILI DI BRESCIA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000520-35)

search/search?query=eudract\_number:2021-000520-35, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

73a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XLI84 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors: 2019-001238-32 / ADVL1622*. National

Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32)

001238-32, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

74a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II single arm study with CABozantinib in Non-Small Cell Lung Cancer patients with MET deregulation: 2017-004157-16 / CABinMET*. FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE (FORT) (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004157-16)

004157-16, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

75a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: 2018-001201-93 / CABOPRE*. Fundación

ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93)

search/search?query=eudract\_number:2018-001201-93, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

76a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study of cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who progressed during neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy with imatinib and sunitinib: 2014-000501-13 / 1317-*

*STBSG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->



search/search?query=eudract\_number:2014-000501-13, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

77a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study to evaluate the activity and safety of Cabozantinib in pretreated, advanced RET-reArranged non-small cell lung cancer patients: CRETA trial: 2018-002948-88 / CRETA*. ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002948-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002948-88), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

78a. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study of cabozantinib efficacy, safety and tolerability in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: CABOMAYOR study: 2019-001639-30 / CABOMAYOR*. Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001639-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

79a. EU-Clinical Trials Register 0. *The efficacy of cabozantinib in advanced salivary gland cancer patients, a phase II clinical trial: 2018-000682-36 / NL65109.091.18*. Radboud university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000682-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000682-36), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

80a. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619 / XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

81a. WHO ICTRP 2015. *Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer: NCT01683110 / XL184-209*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683110>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

82a. WHO ICTRP 2015. *Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies: NCT00215605 / XL184-001*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215605>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

83a. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors: NCT01709435 / NCI-2012-01890; P121149; COG-ADVL1211; NCI-2013-*

*01571; CDR0000741914; ADVL1211; ADVL1211; UMICA097452; NCI-2012-01890 / ADVL1211 CDR0000741914 COG-ADVL1211 NCI-2012-01890 NCI-2013-01571*

*P121149 UMICA097452*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709435>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

84a. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer: NCT01811212 / NCI-2013-00554; 2012C0101; RU241210I; OSU*

*12154; 9312; 9312; N01CM00039; N01CM00070; N01CM00071; N01CM00099; P30CA016*

- 058;UMICA186705;NCI-2013-00554 / 2012C0101 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 NCI-2013-00554 OSU 12154 P30CA016058 RU2412101 UMICA186705. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811212>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E5.
- 85a. WHO ICTRP 2020. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer: NCT00704730 / XL184-301*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 86a. WHO ICTRP 2021. *A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531): NCT04211337 / J2G-MC-JZJB; 2019-001978-28; 17478 / 17478 2019-001978-28 J2G-MC-JZJB*. Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 87a. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer: EUCTR2019-001978-28-CZ / J2G-MC-JZJB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 88a. WHO ICTRP 2021. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting: NCT02041260 / UPCC 28313*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041260>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 89a. WHO ICTRP 2021. *A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer: NCT01896479 / XL184-401*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896479>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 90a. WHO ICTRP 2021. *Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer: NCT03630120 / MCC-19442*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630120>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 91a. WHO ICTRP 2021. *Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM: PER-113-09 / NCT00704730*. EXELISIS, INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-09>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 92a. WHO ICTRP 2021. *Efficacy Study of XL184 in Adults With Medullary Thyroid Cancer: CTRI/2009/091/000790 / 2008-002320-29; NCT00704730; XL184-301 (Protocol version 3.3 (India) dated 16 Nov 2011 / 2008-002320-29 NCT00704730 XL184-301 (Protocol version 3.3 (India) dated 16 Nov 2011)*. Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000790>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 93a. WHO ICTRP 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960 / XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 94a. WHO ICTRP 2022. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC): NCT04760288 / 2020-005269-15; CO42865 / 2020-005269-15 CO42865*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760288>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 95a. WHO ICTRP 2022. *An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: DRKS00005513 / NCT00704730; XL184-301 / NCT00704730 XL184-301*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005513>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 96a. WHO ICTRP 2022. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592 / NCI-2016-01258; ADVL1622; ADVL1622; ADVL1622; U10CA180886; NCI-2016-01258 / ADVL1622 NCI-2016-01258 U10CA180886*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 97a. WHO ICTRP 2022. *Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer: NCT02592356 / NCI-2015-02058; 2014-0864; 2014-0864 / 2014-0864 NCI-2015-02058*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592356>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 98a. WHO ICTRP 2022. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer: NCT03914300 / NCI-2019-02220; 10240; 10240; UM1CA186712; NCI-2019-02220 / 10240 NCI-2019-02220 UM1CA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914300>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 99a. WHO ICTRP 2022. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484 / NCI-2020-05956; 2020-12258; 10387; 10387; NCI-2020-05956 / 10387 2020-12258 NCI-2020-05956*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 100a. WHO ICTRP 2022. *Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study: NCT04400474 / 2019-002279-32; GETNE-T1914 / 2019-002279-32 GETNE-T1914*. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400474>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

### Suche nach patientenindividueller Therapie

- 1b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Study of the Anti-angiogenesis Agent AG-013736 in Patients With Metastatic Thyroid Cancer: NCT00094055 / A4061014*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094055>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 2b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study Of AG-013736 In Patients With I31I-Refractory Thyroid Cancer: NCT00389441 / A4061027*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389441>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 3b. ClinicalTrialsGOV 2014. *An Open-label, Multicenter, Phase II Study of Dovitinib in Advanced Thyroid Cancer: NCT01964144 / 4-2012-0405*. Yonsei University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964144>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 4b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Romidepsin in Treating Patients With Recurrent and/or Metastatic Thyroid Cancer That Has Not Responded to Radioactive Iodine: NCT00098813 / NCI-2012-01458 04-059 N01CM62206 CDR0000396783*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098813>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 5b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Iodine I 131 and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Recurrent and/or Metastatic Thyroid Cancer Previously Treated With Iodine I 131 That Cannot Be Removed By Surgery: NCT01413113 / 7529 NCI-2011-01139 P30CA015704*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413113>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 6b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Valproic Acid (Depakote ER) in Patients With Advanced Thyroid Cancer: NCT00525135 / Valproic Acid*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525135>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 7b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Multicenter Phase II Pilot Open Label: NCT01830504 / 2012-748*. HOSPICES CIVILS DE LYON (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830504>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 8b. ClinicalTrialsGOV 2016. *An Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT02211222 / E7080-G000-398*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211222>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 9b. ClinicalTrialsGOV 2017. *BRAF V600E and Redifferentiation Therapy in Radioiodine-refractory Papillary Thyroid Cancer: NCT03363347 / S-206/2005*. Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363347>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 10b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Enhancing Radioiodine Incorporation Into BRAF Mutant Thyroid Cancers With the Combination of Vemurafenib and KTN3379: NCT02456701 / KTN3379-CL-003*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456701>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 11b. ClinicalTrialsGOV 2017. *PET-guided External Beam Radiotherapy in Differentiated Thyroid Cancer: NCT03191643 / Thyroid-COBRA*. IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191643>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 12b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 2 Trial of Apatinib Mesylate in Locally Advanced/Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma: NCT03167385 / AHEAD-HBT001*. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167385>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 13b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Reacquisition of Radioactive Iodine (RAI) Uptake of RAI-Refractory Metastatic Thyroid Cancers by Pretreatment With the Selective MEK Inhibitor AZD6244: NCT00970359 / 09-048*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970359>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 14b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436: NCT01534897 / 11-337*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534897>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 15b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Selumetinib in Treating Patients With Papillary Thyroid Cancer That Did Not Respond to Radioactive Iodine: NCT00559949 / NCI-2009-01056 LOI 7918 CDR0000574262 7918 N01CM62201 N01CM62203 N01CM62208 P30CA076292*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559949>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 16b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Thalidomide in Treating Patients With Thyroid Cancer: NCT00026533 / CDR0000069053 UKMC-IRB-010069*. Kenneth Ain (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026533>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 17b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase II Trial of Valproic Acid in Patients With Advanced Thyroid Cancers of Follicular Cell Origin: NCT01182285 / 100041 10-C-0041*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182285>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 18b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer: NCT01811212 / NCI-2013-00554 2012C0101 RU241210I OSU 12154 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 P30CA016058 UM1CA186705*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811212>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 19b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Combination of Temsirolimus and Sorafenib in the Treatment of Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer: NCT01025453 / 09-148*.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025453>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 20b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Decitabine in Treating Patients With Metastatic Papillary Thyroid Cancer or Follicular Thyroid Cancer Unresponsive to Iodine I 131: NCT00085293 / NCI-2009-00033 CDR0000368467 5954 2003-0308 P30CA016672 N01CM62207*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085293>, abgerufen am: 01.04.2022.

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085293>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 21b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Brazil: NCT03533361 / E7080-M001-603*.

Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533361>,

abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 22b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Nexavar(r) Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT00984282 / 14295 2009-012007-25*.

Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984282>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 23b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy of Radium 223 in Radioactive Iodine Refractory Bone Metastases From Differentiated Thyroid Cancer: NCT02390934 / 2014-001070-34 2014/2110*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390934>, abgerufen am: 01.04.2022.

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390934>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 24b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Gemcitabine - Oxaliplatin for Advanced Refractory Thyroid Cancer Patients: a Phase II Study: NCT02472080 / P130933*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472080>, abgerufen am: 01.04.2022.

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472080>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 25b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase II Study of the Optimal Scheme of Administration of Pazopanib in Thyroid Carcinoma: NCT01813136 / PAZOTHYR 2012-003162-41*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813136>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 26b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study: NCT02084732 / 410-30610-258*. Instituto Nacional de Cancerologia, Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084732>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 27b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Enhancing Radioiodine Incorporation Into Radio Iodine Refractory Thyroid Cancers With MAPK Inhibition: NCT04619316 / ERRITI*. University Hospital, Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04619316>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 28b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Safety and Efficacy of Oral Lenvatinib in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology: NCT00784303 / E7080-G000-201*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784303>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 29b. ClinicalTrialsGOV 2020. *REVLIMID(r) (Lenalidomide) for Therapy of Radioiodine-Unresponsive Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas: NCT00287287 / 05-701-F3R*. Kenneth Ain (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287287>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 30b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 3 Study of Donafenib in Patients With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT03602495 / ZGDD3*. Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602495>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 31b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting: NCT02041260 / UPCC 28313*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041260>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 32b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) - Targeted Therapy: NCT03690388 / XL184-311*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 33b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Participants With Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT03573960 / E7080-M091-507*. Eisai Pharmaceuticals India Pvt. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573960>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 34b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Try to Bring Back Radioiodine Sensitivity in Patients With Advanced Thyroid Cancer: NCT03469011 / Imatinib-CCI-PH1-01*. AHS Cancer Control Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469011>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 35b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 Milligram (mg) Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: NCT02702388 / E7080-G000-211 2014-005199-27*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702388>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 36b. ClinicalTrialsGOV 2021. *An Observational Study in Differentiated Thyroid Cancer Which is Radioactive Iodine (RAI) Refractory to Assess the Use of Multikinase Inhibitors: NCT02303444 / 17852 NX1401*. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303444>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E5.

- 37b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cholesterol Metabolites Analysis in Human Thyroid and Iodine Resistance: NCT04821336 / 21HLVADS01*. Institut Claudius Regaud (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04821336>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 38b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Clinical Trial in RAI-Refractory Thyroid Carcinoma Evaluating BRAF & MEK Blockade for Re-differentiation Therapy: NCT04554680 / TY01/04/20 2020/00309*. National University Hospital, Singapore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554680>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 39b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cyclophosphamide and Sirolimus for the Treatment of Metastatic, RAI-refractory, Differentiated Thyroid Cancer: NCT03099356 / UMCC 2017.013 HUM00126559*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099356>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 40b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Determination of Prognostic Factors for Advanced Thyroid Carcinoma (pT3 pT4 or M1 at Diagnosis): NCT02156362 / 2011.665*. HOSPICES CIVILS DE LYON (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156362>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 41b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT03048877 / PUMCH-NPLA81H-Ahead-T302*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048877>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.



- 42b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy of MEK (Trametinib) and BRAFV600E (Dabrafenib) Inhibitors With Radioactive Iodine (RAI) for the Treatment of Refractory Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: NCT03244956 / 2017-000742-21 2017/2527*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244956>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 43b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: NCT01876784 / D4203C00011 2013-000422-58 LPS14813*. Genzyme, a Sanofi Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876784>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 44b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pasireotide & Everolimus in Adult Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated & Medullary Thyroid Cancer: NCT01270321 / IRB00041909 WC11777-09*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270321>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 45b. ClinicalTrialsGOV 2021. *PDR001 Combination Therapy for Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: NCT04544111 / 20-258*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544111>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 46b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Post-Marketing Surveillance of Lenvima in Korean Patients: NCT02764554 / E7080-M065-502*. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764554>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 47b. ClinicalTrialsGOV 2021. *RAD001 for Patients With Radioiodine Refractory Thyroid Cancer: NCT00936858 / 09-049*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936858>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 48b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Reinducing Radioiodine-sensitivity in Radioiodine-refractory DTC Using Lenvatinib (RESET): NCT04858867 / P20.096*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858867>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 49b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Sorafenib Tosylate With or Without Everolimus in Treating Patients With Advanced, Radioactive Iodine Refractory Hurthle Cell Thyroid Cancer: NCT02143726 / A091302 U10CA180821 NCI-2014-00623*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143726>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 50b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Sunitinib Malate in Treating Patients With Thyroid Cancer That Did Not Respond to Iodine I 131 and Cannot Be Removed by Surgery: NCT00381641 / NCI-2009-00213 UCCRC-14696A CDR0000502260 NCI-7735 14696A 7735 N01CM62201 N01CM62202 P30CA014599*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381641>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

51b. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Prospective, Multi-Centre Trial of TKI Redifferentiation Therapy in Patients With RAI Thyroid Cancer (I-FIRST Study): NCT05182931 / ONJ2021-006*. Olivia Newton-John Cancer Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05182931>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

52b. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China: NCT02966093 / E7080-C086-308*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966093>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

53b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Camrelizumab in Combination With Apatinib in Patients With Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT04560127 / MA-TC-II-003/Ahead-T204*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560127>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

54b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer: NCT04061980 / 2020000039 IST-818-210X CA209-73R*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061980>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

55b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Enhancing Radioiodine (RAI) Incorporation Into BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers With the BRAF Inhibitor Vemurafenib: A Pilot Study: NCT02145143 / 14-031*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145143>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

56b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Lenvatinib and Pembrolizumab in Differentiated Thyroid Cancers (DTC): NCT02973997 / ACCRU-ITOG-1504 NCI-2016-01752 P30CA015083*. Academic and Community Cancer Research United (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973997>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

57b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Nivolumab Plus Ipilimumab in Thyroid Cancer: NCT03246958 / 17-255*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246958>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

58b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Spanish Study for Molecular Characterization of Thyroid Carcinoma: NCT04970134 / TTCC-2020-02*. Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970134>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

59b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Apatinib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: NCT02731352 / Ahead-T301*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731352>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

60b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960 / XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

61b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib Plus Trametinib in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic, Radio-active Iodine Refractory BRAFV600E Mutation-positive Differentiated Thyroid Cancer: NCT04940052 / CDRB436J12301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940052>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

62b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of the Efficacy of Lenvatinib Combined With Denosumab in the Treatment of Patients With Predominant Bone Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas: NCT03732495 / ET17-191*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732495>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

63b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer: NCT03914300 / NCI-2019-02220 10240 UM1CA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914300>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

64b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trametinib in Increasing Tumoral Iodine Incorporation in Patients With Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer: NCT02152995 / NCI-2014-01106 13-157 9446 P30CA008748 P50CA172012 R01CA184724*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152995>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

65b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Use of 18F-PSMA-11 PET for Detection of Lesions in Iodine Refractory Thyroid Cancers: NCT05175404 / BC-09501*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05175404>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

66b. ClinicalTrialsGOV 2022. *Vemurafenib Plus Copanlisib in Radioiodine-Refractory (RAIR) Thyroid Cancers: NCT04462471 / 20-053*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462471>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

67b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158): 2015-002067-41 / 3475-158*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck &

Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002067-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

68b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2009-012007-25 / BAY43-9006/14295*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012007-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012007-25), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

69b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily W: 2014-005199-27 / E7080-G000-211*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005199-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

70b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / E7080-G000-303*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023783-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

71b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter phase II pilot open label study to evaluate the efficacy and safety of BKM120 in the treatment of patients with advanced or metastatic differentiated thyroid cancers: 2012-003814-15 / 2012-784*. HOSPICES CIVILS DE LYON (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003814-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003814-15), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

72b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Dose-Escalation and Cohort-Expansion Study of the Noncovalent, Reversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, SNS 062, in Patients With B-Lymphoid Malignancies: 2018-000108-41 / 062-HEM-102*. Sunesis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000108-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000108-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

73b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Open-Label Study of AMG 706 to Treat Subjects with Locally Advanced or Metastatic Thyroid Cancer: 2005-001618-42 / 20040273*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-001618-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001618-42), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

74b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-label, Proof-of-concept Study to Assess the Ability to Detect Tumours and Angiogenesis via the Expression of avb3 Integrin Receptors by [18F]AH111585 PET Imaging: 2008-005219-16 / GE-135-003*. GE Healthcare Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2008-005219-16, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 75b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21 / XL184-311*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001771-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 76b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/II Open-Label, Three-Part, Dose-Finding and Separate Cohort Expansion Trial to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of Repeated Doses of CLEVER-1 Antibody FP-1305, in: 2018-002732-24 / FP2CLI001*. Faron Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002732-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 77b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial: 2018-001066-42 / GETNE-T1812*. Spanish Group of Neuroendocrine Tumors (GETNE) (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001066-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001066-42), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 78b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study to investigate the efficacy of RAD001 (Afinitor(r), everolimus) in patients with irresectable recurrent or metastatic differentiated, undifferentiated (anaplastic) and medullary thyr: 2009-016669-27 / P10-*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-016669-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016669-27), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 79b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line t: 2012-004295-19 / 1209-EnTF*.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19)

[search/search?query=eudract\\_number:2012-004295-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 80b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot Study in Metastatic Advanced Thyroid Cancer Evaluating the Safety and Efficacy of Sorafenib: 2006-006615-80 / matisse1*. Royal Marsden Nhs Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006615-80](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006615-80), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

- 81b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomised, Double Blind Study to Compare the Complete Remission Rate Following a 5-Week Course of Selumetinib or Placebo and*

*Single Dose Adjuvant Radioactive Iodine Therapy in Patients with Diff: 2013-000423-14 / D1532C00065*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000423-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000423-14), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

82b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA(tm)) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated T: 2013-000422-58 / D4203C00011*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000422-58](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

83b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, multicenter, open-label, phase II study of the optimal scheme of administration of pazopanib in thyroid carcinoma: 2012-003162-41 / ET2012000058*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003162-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003162-41), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

84b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima(tm) in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Car: 2007-001890-27 / D4200C00079*. AstraZeneca SAS (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001890-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001890-27), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

85b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multi-center, roll-over study to assess long term safety of lenvatinib monotherapy or lenvatinib combination regimen or comparator treatment arm to cancer patients in Eisai sponsored: 2017-003668-11 / E7080-G000-604*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003668-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003668-11), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

86b. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies: 2016-000461-23 / CA209-627*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000461-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

87b. EU-Clinical Trials Register 0. *COTESARC - A multicentre Phase I-II study evaluating the combination of a MEK inhibitor and a PDL1 inhibitor in pediatric and adult patients with locally advanced and/or metastatic soft tissue sarc: 2019-000987-80 / ET19036*.

Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000987-80](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000987-80), abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E1.

- 88b. EU-Clinical Trials Register 0. *Diagnostic Modalities in Nuclear Medicine in Well-Differentiated Thyroid Cancer: 2013-004629-96/S-20130147*. Department of Nuclear Medicine, Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-004629-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004629-96), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 89b. EU-Clinical Trials Register 0. *Differentiated thyroid cancer: metabolic radiotherapy with high activity of radioiodine calculated by individual pre-therapy dosimetry: 2011-005248-81 / INT0111*. ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005248-81](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005248-81), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 90b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of a selective MEK (trametinib) and BRAFV600E (dabrafenib) inhibitors associated with radioactive iodine (RAI) for the treatment of refractory metastatic differentiated thyroid cancer with: 2017-000742-21 / 2017/2527*. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000742-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000742-21), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 91b. EU-Clinical Trials Register 0. *Experimental study for the evaluation of the effect of radioactive iodine therapy on free thyroxine circulating levels after oral administration of sodium levo-thyroxine in patients thyroidectomiz: 2014-000574-19 / LT4RAIT*. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000574-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000574-19), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 92b. EU-Clinical Trials Register 0. *Ga-68-DOTATOC -PET in the management of pituitary tumours (PA) and Thyroid associated ophthalmopathy (TAO): 2010-020482-24 / 1*. Department of Endocrinology, Sahlgrenska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020482-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020482-24), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 93b. EU-Clinical Trials Register 0. *HiLo: Multicentre randomised phase III clinical trial of high versus low dose radioiodine, with or without recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH), for remnant ablation following surg: 2005-003687-37 / BRD/05/83*. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-003687-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003687-37), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 94b. EU-Clinical Trials Register 0. *Investigating the potential clinical benefit of Selumetinib in resensitising advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy: 2015-002269-47 / STH18441*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002269-47](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002269-47), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.

- 95b. EU-Clinical Trials Register 0. *ION- Is ablative radiOiodine Necessary for low risk differentiated thyroid cancer patients: 2011-000144-21 / UCL/10/0299*. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-000144-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000144-21), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 96b. EU-Clinical Trials Register 0. *Levothyroxine soft-gel efficacy with variation of intaking time in hypothyroidism replacement therapy: 2016-001516-38 / MISEM/2016*. PROF.EFISIO PUXEDDU, SEZIONE MEDICINA INTERNA SCIENZE ENDOCRINE E METABOLICHE, UNIVERSITÀ DI PERUGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001516-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001516-38), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 97b. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicentric phase III trial comparing two strategies in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients: Systematic radioiodine administration (3.7 GBq I131 after rhTSH) versus decision o: 2019-002968-27 / INTERMEDIATE-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002968-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002968-27), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 98b. EU-Clinical Trials Register 0. *Observational study of the effects of probenecid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sorafenib (PROSORA-study): 2017-002470-40 / PROSORA*. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002470-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002470-40), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 99b. EU-Clinical Trials Register 0. *Open label, uncontrolled, pilot, phase II study of histone-deacetylase inhibitor ITF2357 administered orally to subjects with chronic lymphocytic leukemia (CLL) refractory/relapsed after convention: 2006-005465-19 / DSC/06/2357/21*. ITALFARMACO (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005465-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005465-19), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 100b. EU-Clinical Trials Register 0. *Peptide receptor radionuclide therapy in tumors with high expression of somatostatine receptors: 2015-005546-63 / DOTATER1\_26\_15*. AZIENDA OSPEDALIERA ARCISPEDALE SANTA MARIA NUOVA/IRCCS DI REGGIO EMILIA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005546-63](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005546-63), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 101b. EU-Clinical Trials Register 0. *Personalized therapy of metastatic thyroid cancer: biological characterization and optimization with 124I PET dosimetry: 2020-002548-21 / ProgettoAIRCId.21939*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002548-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002548-21), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.



- 102b. EU-Clinical Trials Register 0. *PHARMACOLOGICAL, NO PROFIT, PROSPECTIVE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF LEVOTHYROXINE AND LIOTIRONINE (LT4+LT3) IN POST-SURGICAL HYPOTHYROIDISM PATIE: 2017-001261-25 / T3T42017*. AOU FEDERICO II (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001261-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001261-25), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 103b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies and Young Adults with Osteosarcoma: 2013-005534-38 / E7080-G000-207*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-005534-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005534-38), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 104b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(tm)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer: 2008-001032-12 / PANTHERA*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001032-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 105b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified: 2007-005933-12 / E7080-G000-201*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-005933-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 106b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II, Open-label, Study in Patients with anaplastic (ATC) or poorly differentiated thyroid carcinomas (PDTC) to investigate the Clinical Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Lenvat: 2017-004570-34 / 01045-ATLEP*. Medical Center - University of Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004570-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004570-34), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 107b. EU-Clinical Trials Register 0. *Quality of life related to recombinant TSH treatment compared to no treatment related to iodine uptake, in patient with thyroid cancer. A double blinded, randomized crossover study. Dathyrca I: 2007-002713-39 / Dathyrca 1*. dept of endocrinology J 106, herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002713-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002713-39), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 108b. EU-Clinical Trials Register 0. *Radioreceptor therapy with labeled somatostatin analogues in tumors with high expression of somatostatin receptors: 2013-002605-65 / DOTA2013/DOTATER*. Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Arcispedale S.Maria Nuova/IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002605-65](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002605-65), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.

- 109b. EU-Clinical Trials Register 0. *Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types: 2016-002260-14 / UC-0105/1612*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002260-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 110b. EU-Clinical Trials Register 0. *Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations: 2014-001225-33 / UC-0105/1401*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001225-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001225-33), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 111b. EU-Clinical Trials Register 0. *Sentinel lymph node detection in thyroid carcinoma using [68Ga]Ga-tilmanocept PET/CT: A proof of concept study: 2021-002470-42 / 72010*. Univeristy Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-002470-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002470-42), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 112b. EU-Clinical Trials Register 0. *Study of Metformin activity in patients with differentiated thyroid cancer metastasis with minimally progressive development: 2020-002468-30 / Met-DTC*. ENTE OSPEDALIERO OSPEDALI GALLIERA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002468-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002468-30), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 113b. EU-Clinical Trials Register 0. *This is an Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC): 2015-001929-17 / E7080-M000-213*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-001929-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001929-17), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 114b. EU-Clinical Trials Register 0. *Use of 18F-PSMA-11 PET for detection of lesions in iodine refractory thyroid cancers: 2021-000456-19 / BC-09501*. University Hospital Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000456-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000456-19), abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 115b. WHO ICTRP 2015. *Iodine I 131 and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Recurrent and/or Metastatic Thyroid Cancer Previously Treated With Iodine I 131 That Cannot Be Removed By Surgery: NCT01413113 / NCI-2011-01139;7529;P30CA015704;7529;NCI-2011-01139;7529;P30CA015704;7529 / 7529 NCI-2011-01139 P30CA015704*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413113>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 116b. WHO ICTRP 2016. *An Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT02211222 / E7080-G000-398*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211222>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.

- 117b. WHO ICTRP 2016. *Investigating the potential clinical benefit of Selumetinib in re-sensitising advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy: EUCTR2015-002269-47-GB / STH18441*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002269-47-GB>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 118b. WHO ICTRP 2017. *BRAF V600E and Redifferentiation Therapy in Radioiodine-refractory Papillary Thyroid Cancer: NCT03363347 / S-206/2005*. Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363347>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 119b. WHO ICTRP 2017. *Efficacy of trametinib and dabrafenib associated with radioactive iodine for the treatment of refractory metastatic differentiated thyroid cancer: EUCTR2017-000742-21-FR / 2017/2527*. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000742-21-FR>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 120b. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of efficacy and safety of vandetanib in patients with advanced papillary or poorly differentiated thyroid cancer: EUCTR2013-000422-58-CZ / D4203C00011*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000422-58-CZ>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 121b. WHO ICTRP 2017. *Observational study of the effects of probenecid on the metabolism and working mechanism of sorafenib (PROSORA-study): EUCTR2017-002470-40-NL / PROSORA*. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002470-40-NL>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 122b. WHO ICTRP 2017. *Romidepsin in Treating Patients With Recurrent and/or Metastatic Thyroid Cancer That Has Not Responded to Radioactive Iodine: NCT00098813 / 04-059; N01CM62206; CDR0000396783; NCI-2012-01458 / 04-059 CDR0000396783 N01CM62206 NCI-2012-01458*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098813>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 123b. WHO ICTRP 2017. *Selumetinib in Treating Patients With Papillary Thyroid Cancer That Did Not Respond to Radioactive Iodine: NCT00559949 / NCI-2009-01056; LOI 7918; CDR0000574262; LOI 7918; 7918; N01CM62201; N01CM62203; N01CM62208; P30CA076292; NCI-2009-01056 / 7918 CDR0000574262 LOI 7918 N01CM62201 N01CM62203 N01CM62208 NCI-2009-01056 P30CA076292*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00559949>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.

- 124b. WHO ICTRP 2018. *Phase III study comparing sorafenib to placebo in the treatment of Locally Advanced/Metastatic RAI-Rafractory Differentiated Thyroid Cancer: EUCTR2009-012007-25-DE / BAY43-9006/14295*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012007-25-DE>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 125b. WHO ICTRP 2019. *A prospective study of efficacy and safety of lenvatinib in patients with RAI-refractory differentiated thyroid cancer patients: JPRN-UMIN000021757*. The University of Tokyo Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021757>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 126b. WHO ICTRP 2019. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology: EUCTR2007-005933-12-FR / E7080-G000-201*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005933-12-FR>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 127b. WHO ICTRP 2019. *VERIFY: JPRN-JapicCTI-132332*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132332>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 128b. WHO ICTRP 2020. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Trial of Lenvatinib (E7080) in I31I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC): NCT01321554 / 2010-023783-41; E7080-G000-303 / 2010-023783-41 E7080-G000-303*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321554>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 129b. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer: NCT01811212 / NCI-2013-00554; 2012C0101; RU2412101; OSU 12154; 9312; 9312; N01CM00039; N01CM00070; N01CM00071; N01CM00099; P30CA016058; UMICA186705; NCI-2013-00554 / 2012C0101 9312 N01CM00039 N01CM00070 N01CM00071 N01CM00099 NCI-2013-00554 OSU 12154 P30CA016058 RU2412101 UMICA186705*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811212>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 130b. WHO ICTRP 2020. *Efficacy of Radium 223 in Radioactive Iodine Refractory Bone Metastases From Differentiated Thyroid Cancer: NCT02390934 / 2014/2110; 2014-001070-34 / 2014-001070-34 2014/2110*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390934>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 131b. WHO ICTRP 2020. *Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: NCT01876784 / 2013-000422-*

- 58;LPS14813;D4203C00011 / 2013-000422-58 D4203C00011 LPS14813. Genzyme, a Sanofi Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876784>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 132b. WHO ICTRP 2020. *Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Brazil: NCT03533361 / E7080-M001-603*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03533361>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 133b. WHO ICTRP 2020. *Nexavar(r) Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT00984282 / 2009-012007-25; 14295 / 14295 2009-012007-25*. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984282>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 134b. WHO ICTRP 2020. *Study of the Efficacy of Lenvatinib Combined With Denosumab in the Treatment of Patients With Predominant Bone Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas: NCT03732495 / ET17-191*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732495>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 135b. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3 Study of Donafenib in Patients With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT03602495 / ZGDD3*. Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602495>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 136b. WHO ICTRP 2021. *A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting: NCT02041260 / UPCC 28313*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041260>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E1.
- 137b. WHO ICTRP 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388 / XL184-311*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 138b. WHO ICTRP 2021. *An Observational Study in Differentiated Thyroid Cancer Which is Radioactive Iodine (RAI) Refractory to Assess the Use of Multikinase Inhibitors: NCT02303444 / NX1401; 17852 / 17852 NX1401*. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303444>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E5.
- 139b. WHO ICTRP 2021. *Can Selumetinib make advanced thyroid cancer sensitive to radioactive iodine therapy again?: ISRCTN17468602 / 2015-002269-47; 19937 / 19937 2015-002269-47*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17468602>, abgerufen am:

01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

140b. WHO ICTRP 2021. *Cyclophosphamide and Sirolimus for the Treatment of Metastatic, RAI-refractory, Differentiated Thyroid Cancer: NCT03099356 / HUM00126559; UMCC 2017.013 / HUM00126559 UMCC 2017.013*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099356>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

141b. WHO ICTRP 2021. *Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT03048877 / PUMCH-NPLA81H-Ahead-T302*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048877>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

142b. WHO ICTRP 2021. *Efficacy of MEK (Trametinib) and BRAFV600E (Dabrafenib) Inhibitors With Radioactive Iodine (RAI) for the Treatment of Refractory Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: NCT03244956 / 2017/2527; 2017-000742-21 / 2017-000742-21 2017/2527*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244956>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

143b. WHO ICTRP 2021. *Pasireotide & Everolimus in Adult Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated & Medullary Thyroid Cancer: NCT01270321 / WCII 777-09; IRB00041909 / IRB00041909 WCII 777-09*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270321>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

144b. WHO ICTRP 2021. *Phase II Study of PDR001 in Combination With MAPK Pathway Inhibitors in Patients With Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: NCT04544111 / 20-258*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04544111>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

145b. WHO ICTRP 2021. *Post Marketing Phase IV study to assess the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Subjects with Thyroid Cancer: CTRI/2018/04/012994 / E 7080-M091-507 Version 1.0 dated 07 Nov 2017*. Eisai Pharmaceuticals India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/012994>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

146b. WHO ICTRP 2021. *Prospective Single Arm Post Marketing Phase IV Study to Assess the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Subjects With Locally Recurrent or Metastatic, Progressive, Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT03573960 / E7080-M091-507*. Eisai Pharmaceuticals India Pvt. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573960>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

147b. WHO ICTRP 2021. *Reinducing Radioiodine-sensitivity in Radioiodine-refractory DTC Using Lenvatinib (RESET): NCT04858867 / P20.096*. Leiden University Medical

- Center (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04858867>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 148b. WHO ICTRP 2021. *Vemurafenib Plus Copanlisib in Radioiodine-Refractory (RAIR) Thyroid Cancers: NCT04462471 / 20-053*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462471>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 149b. WHO ICTRP 2022. *A Double-Blind Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: DRKS00005542 / 2009-012007-25; NCT00984282; 14295; 2009-012007-25 / 14295 2009-012007-25 NCT00984282*. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005542>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 150b. WHO ICTRP 2022. *A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China: NCT02966093 / E7080-C086-308*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966093>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 151b. WHO ICTRP 2022. *Camrelizumab in Combination With Apatinib in Patients With Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT04560127 / MA-TC-II-003/Ahead-T204*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560127>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 152b. WHO ICTRP 2022. *Durvalumab Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Progressive, Refractory Advanced Thyroid Carcinoma -The DUTHY Trial: NCT03753919 / 2018-001066-42; GETNE-T1812*. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03753919>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 153b. WHO ICTRP 2022. *Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer: NCT04061980 / IST-818-210X; CA209-73R; 2020000039*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061980>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 154b. WHO ICTRP 2022. *Lenvatinib and Pembrolizumab in Differentiated Thyroid Cancers (DTC): NCT02973997 / NCI-2016-01752; ACCRU-ITOG-1504; P30CA015083; ACCRU-ITOG-1504 / ACCRU-ITOG-1504 NCI-2016-01752 P30CA015083*. Academic and Community Cancer Research United (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973997>, abgerufen am: 01.04.2022.  
Ausschlussgrund: nicht E2.
- 155b. WHO ICTRP 2022. *Prevalence of TERT promoter mutations in radioiodine refractory of differentiated thyroid cancer: TCTR20190129003*. Ratchadapiseksompotch Fund&#44

Faculty of Medicine&#44 Chulalongkorn University (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190129003>, abgerufen am:  
01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

156b. WHO ICTRP 2022. *Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer: NCT03914300 / NCI-2019-02220;10240;10240;UMICA186712;NCI-2019-02220*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914300>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

157b. WHO ICTRP 2022. *To evaluate the efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib in patients with metastatic, radioactive iodine-refractory BRAFV600E mutation-positive Differentiated Thyroid Cancer, who have progressed following prior VEGFR-targeted therapy (no more than 2): CTRI/2021/12/038680 / CDRB436J12301, V00, dated 12 Jan 2021*. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038680>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

158b. WHO ICTRP 2022. *Trametinib in Increasing Tumoral Iodine Incorporation in Patients With Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer: NCT02152995 / NCI-2014-01106;13-157;9446;9446;P30CA008748;P50CA172012;R01CA184724;NCI-2014-01106 / 13-157 9446 NCI-2014-01106 P30CA008748 P50CA172012 R01CA184724*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152995>, abgerufen am: 01.04.2022.

Ausschlussgrund: nicht E2.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-51 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-51 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

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

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

#### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---



---

#### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---



---



2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlages, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---



---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---