Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (Cometriq®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.07.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 23
Abkürzungsverzeichnis ... 39
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 43
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 44
4.2 Methodik ... 65
4.2.1 Fragestellung ... 66
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 67
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 69
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 69
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 69
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 70
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 71
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 72
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 75
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 85
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 95
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 96
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 107
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT ... 107
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 107
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 120
4.3.1.3.1.3 MDASI-THY Morbidität– RCT ... 130
4.3.1.3.1.4 MDASI-THY Lebensqualität– RCT ... 437
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT ... 530

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 697
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 2186
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 2191
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 2191
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 2192
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 2192
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 2192
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 2192
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 2195
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 2195
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 2195
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 2196
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 2196
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 2196
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 2198
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 2198
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 2198
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 2198
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 2199
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 2199
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 2199
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 2200
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 2200
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 2200
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 2202
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 2214
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 2215
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 2215
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 2215
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 2216
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 2216
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 2217
4.7 Referenzliste ... 2218
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 2220
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 2225
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 2227
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 2230
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 2236

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 2250

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 46
Tabelle 4-2: Vorab festgelegte Subgruppenanalysen der Studie XL184-301 47
Tabelle 4-3: *Post hoc* definierte Subgruppenanalysen der Studie XL184-301 48
Tabelle 4-4: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten in der Gesamtpopulation ... 49
Tabelle 4-5: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS≥1 52
Tabelle 4-6: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS=0 54
Tabelle 4-7: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus 56
Tabelle 4-8: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus 59
Tabelle 4-9: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus 62
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 68
Tabelle 4-11: Sozio-demographische Patientencharakteristika der XL184-301-Studie 76
Tabelle 4-12: Krankheitsbezogene Patientencharakteristika der XL184-301-Studie 76
Tabelle 4-13: Definition der verschiedenen Krankheitsverläufe 80
Tabelle 4-14: Subgruppen und ihre Ausprägungen in der XL184-301-Studie 87
Tabelle 4-15: *Post hoc* definierte Subgruppenanalysen der Studie XL184-301 88
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-23: Übersicht über ausgewählte, begleitend zur Studienmedikation eingenommene Medikamente 102
Tabelle 4-24: Subgruppen und ihre Ausprägungen in der XL184-301-Studie 104
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 108
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-30: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitpunkt 15. Juni 2012 114
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu OS zum Datenschnitt Juni 2011 (ITT) 115
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu OS zum Datenschnitt Juni 2012 (ITT) 117
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 121
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Hauptanalyse für progressionsfreies Überleben (ITT) 123
Tabelle 4-36: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Progressionsfreier Krankheitsverlauf über die Zeit), Datenschnittpunkt April 2011 123
Tabelle 4-37: Ergebnisse für PFS aus RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln (Progressionsstatus nach Ereignistyp), Datenschnittpunkt April 2011 123
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (ITT) 125
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für progressionsfreies Überleben (SP) 127
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Zeitpunkt der festgestellten radiographischen Progression für progressionsfreies Überleben (ITT) 129
Tabelle 4-41: Operationalisierung von MDASI 131
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schmerzen Woche 12 (mITT) 135
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schmerzen Woche 24 (mITT) 136
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schmerzen Woche 12 (mITT) 137
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schmerzen Woche 24 (mITT) 140
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schmerzen Woche 12 (mITT) 142

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schmerzen Woche 24 (mITT) 146
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Fatigue Woche 12 (mITT) 150
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Fatigue Woche 24 (mITT) 151
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Fatigue Woche 12 (mITT) 153
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Fatigue Woche 24 (mITT) 155
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung) Woche 12 (mITT) 158
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung) Woche 24 (ITT) 162
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Übelkeit Woche 12 (ITT) . 166
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Übelkeit Woche 24 (mITT) 167
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Übelkeit Woche 12 (mITT) 169
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Übelkeit Woche 24 (mITT) 172
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Übelkeit Woche 12 (mITT) 174
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Übelkeit Woche 24 (mITT) 179
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 12 (mITT) 183
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 24 (mITT) 184
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 12 (mITT) 185
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 24 (mITT) 188
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schlafstörungen Woche 12 (mITT) 190
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schlafstörungen Woche 24 (mITT) 195
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 12 (mITT) 199
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 24 (mITT) 200
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 12 (mITT) 201

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 24 (mITT) 204
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 12 (mITT) 207
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 24 (mITT) 211
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 12 (mITT) 215
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 24 (mITT) 216
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 12 (mITT) 217
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 24 (mITT) 220
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Kurzatmigkeit Woche 12 (mITT) 223
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Kurzatmigkeit Woche 24 (mITT) 227
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 12 (mITT) 231
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 24 (mITT) 232
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 12 (mITT) 233
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 24 (mITT) 236
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Vergesslichkeit Woche 12 (mITT) 239
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Vergesslichkeit Woche 24 (mITT) 243
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 12 (mITT) 247
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 24 (mITT) 248
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 12 (mITT) 250
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 24 (mITT) 252
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Appetitlosigkeit Woche 12 (mITT) 255

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Appetitlosigkeit Woche 24 (mITT) 259
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 12 (mITT) 263
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 24 (mITT) 264
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 12 (mITT) 266
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 24 (mITT) 268
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schläfrigkeit Woche 12 (mITT) 271
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schläfrigkeit Woche 24 (mITT) 275
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 12 (mITT) 279
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 24 (mITT) 280
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 12 (mITT) 282
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 24 (mITT) 284
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Mundtrockenheit Woche 12 (mITT) 287
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Mundtrockenheit Woche 24 (mITT) 291
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 12 (mITT) 295
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 24 (mITT) 296
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 12 (mITT) 297
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 24 (mITT) 300
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit Woche 12 (mITT) 303
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit Woche 24 (mITT) 307
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Erbrechen Woche 12 (mITT) 311

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Erbrechen Woche 24 (ITT) 312
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Erbrechen Woche 12 (mITT) 313
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Erbrechen Woche 24 (mITT) 316
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Erbrechen Woche 12 (mITT) 319
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Erbrechen Woche 24 (mITT) 322
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 12 (mITT) 326
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 24 (mITT) 328
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 12 (mITT) 329
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 24 (mITT) 332
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 12 (mITT) 334
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 24 (mITT) 338
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 12 (mITT) 342
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 24 (mITT) 344
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 12 (mITT) 345
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 24 (mITT) 348
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Heiserkeit Woche 12 (mITT) 350
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Heiserkeit Woche 24 (mITT) 354
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 12 (mITT) 359
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 24 (mITT) 360
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 12 (mITT) 361

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 24 (mITT) 364
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle Woche 12 (ITT) 367
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle Woche 24 (ITT) 370
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Herzrasen Woche 12 (mITT) 374
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Herzrasen Woche 24 (mITT) 375
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Herzrasen Woche 12 377
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Herzrasen Woche 24 379
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Herzrasen Woche 12 (ITT) 382
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Herzrasen Woche 24 (ITT) 386
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 12 (ITT) 389
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 24 (ITT) 391
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 12 392
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 24 395
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Frösteln Woche 12 (ITT) 397
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Frösteln Woche 24 (ITT) 401
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 12 (ITT) 405
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 24 (ITT) 407
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 12 408
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 24 411
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schluckbeschwerden Woche 12 (ITT) 414

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schluckbeschwerden Woche 24 (ITT) 418
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Durchfall Woche 12 (ITT) 421
Tabelle 4-152: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Durchfall Woche 24 (mITT) 423
Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Durchfall Woche 12 (mITT) 424
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Durchfall Woche 24 (mITT) 426
Tabelle 4-155: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Durchfall Woche 12 (mITT) 429
Tabelle 4-156: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Durchfall Woche 24 (mITT) 432
Tabelle 4-157: Operationalisierung von MDASI 438
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 12 (mITT) 442
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 24 (mITT) 443
Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 12 (mITT) 444
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 24 (mITT) 446
Tabelle 4-163: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Generelle Aktivität Woche 12 (mITT) 449
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Generelle Aktivität Woche 24 (mITT) 453
Tabelle 4-165: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Stimmung Woche 12 (mITT) 457
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Stimmung Woche 24 (mITT) 458
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Stimmung Woche 12 (mITT) 459
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Stimmung Woche 24 (mITT) 461
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Stimmung Woche 12 (mITT) 464
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Stimmung Woche 24 (mITT) 467

Tabelle 4-171 Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 12 (mITT) 471
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 24 (mITT) 472
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 12 (mITT) 473
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 24 (mITT) 475
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 12 (mITT) 478
Tabelle 4-176: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 24 (mITT) 482
Tabelle 4-177 :Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 12 (mITT) 485
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 24 (mITT) 486
Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 12 (mITT) 487
Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 24 (mITT) 490
Tabelle 4-181: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen Woche 12 (mITT) 492
Tabelle 4-182: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen Woche 24 (mITT) 496
Tabelle 4-183: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gehen Woche 12 (mITT) 500
Tabelle 4-184: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gehen Woche 24 (mITT) 501
Tabelle 4-185: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gehen Woche 12 (mITT) 502
Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gehen Woche 24 (mITT) 505
Tabelle 4-187: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gehen Woche 12 (mITT) 507
Tabelle 4-188: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gehen Woche 24 (mITT) 511
Tabelle 4-189: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 12 (mITT) 515
Tabelle 4-190: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 24 (mITT) 516

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 12 (mITT) ... 517
Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 24 (mITT) ... 520
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Lebensfreude Woche 12 (mITT) ... 522
Tabelle 4-194: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Lebensfreude Woche 24 (mITT) ... 526
Tabelle 4-195: Operationalisierung von Verträglichkeit ... 531
Tabelle 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 533
Tabelle 4-197: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE (SP) ... 537
Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE (SP) ... 537
Tabelle 4-199: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE (SP) ... 539
Tabelle 4-200: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE (SP) ... 541
Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE (SP) ... 541
Tabelle 4-202: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE (SP) ... 543
Tabelle 4-203: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 (SP) ... 545
Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 (SP) ... 546
Tabelle 4-205: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 ... 548
Tabelle 4-206: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (SP) ... 550
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (SP) ... 550
Tabelle 4-208: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 ... 552
Tabelle 4-209: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE (SP) ... 554
Tabelle 4-210: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem SUE (SP) ... 555
Tabelle 4-211: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem SUE ... 557
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE (SP) ... 559
Tabelle 4-213: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE (SP) ... 559
Tabelle 4-214: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE ... 561
Tabelle 4-215: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP) ... 563

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP) 564
Tabelle 4-217: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, die zu einer Dosisanpassung führte 566
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP) 568
Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP) 568
Tabelle 4-220: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE, die zu einer Dosisanpassung führte 570
Tabelle 4-221: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP) 572
Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP) 573
Tabelle 4-223: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte 575
Tabelle 4-224: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP) 577
Tabelle 4-225: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP) 577
Tabelle 4-226: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte 579
Tabelle 4-227: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö (SP) 581
Tabelle 4-228: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö (SP) 582
Tabelle 4-229: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö 584
Tabelle 4-230: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (SP) 586
Tabelle 4-231: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (SP) 586
Tabelle 4-232: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Diarrhö 588
Tabelle 4-233: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP) 590
Tabelle 4-234: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP) 591
Tabelle 4-235: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom 593
Tabelle 4-236: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP) 595

Tabelle 4-237: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP) ... 596
Tabelle 4-238: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom ... 597
Tabelle 4-239: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Erschöpfung (SP) ... 599
Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Erschöpfung (SP) ... 600
Tabelle 4-241: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Erschöpfung ... 602
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Erschöpfung (SP) ... 604
Tabelle 4-243: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung (SP) ... 605
Tabelle 4-244: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung ... 606
Tabelle 4-245: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP) ... 608
Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP) ... 608
Tabelle 4-247: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie ... 610
Tabelle 4-248: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP) ... 612
Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP) ... 613
Tabelle 4-250: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie ... 615
Tabelle 4-251: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP) ... 617
Tabelle 4-252: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP) ... 617
Tabelle 4-253: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert ... 619
Tabelle 4-254: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP) 621
Tabelle 4-255: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP) ... 622
Tabelle 4-256: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert ... 624
Tabelle 4-257: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie (SP) ... 626
Tabelle 4-258: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie (SP) ... 626

Tabelle 4-259: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie 628
Tabelle 4-260: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie (SP) 630
Tabelle 4-261: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie (SP) 631
Tabelle 4-262: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie 633
Tabelle 4-263: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie (SP) 635
Tabelle 4-264: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie (SP) 635
Tabelle 4-265: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie 637
Tabelle 4-266: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie (SP) 639
Tabelle 4-267: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie (SP) 640
Tabelle 4-268: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie 641
Tabelle 4-269: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP) 643
Tabelle 4-270: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP) 643
Tabelle 4-271: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert 645
Tabelle 4-272: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP) 647
Tabelle 4-273: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP) 648
Tabelle 4-274: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert 649
Tabelle 4-275: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP) 651
Tabelle 4-276: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP) 651
Tabelle 4-277: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe 653
Tabelle 4-278: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP) 655
Tabelle 4-279: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP) 656
Tabelle 4-280: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe 657

Tabelle 4-281: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Pneumonien (SP) 659
Tabelle 4-282: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien (SP) 660
Tabelle 4-283: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien (SP) 661
Tabelle 4-284: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien 663
Tabelle 4-285: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Hypokalzämie (SP) 665
Tabelle 4-286: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie (SP) 666
Tabelle 4-287: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie (SP) 667
Tabelle 4-288: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie 668
Tabelle 4-289: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Schleimhautentzündung (SP) 670
Tabelle 4-290: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung (SP) 671
Tabelle 4-291: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung (SP) 672
Tabelle 4-292: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung 673
Tabelle 4-293: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Dysphagie (SP) .. 675
Tabelle 4-294: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie (SP) 676
Tabelle 4-295: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie (SP) 677
Tabelle 4-296: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie 678
Tabelle 4-297: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Dehydratation (SP) 680
Tabelle 4-298: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation (SP) 681
Tabelle 4-299: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation (SP) 682
Tabelle 4-300: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation 684
Tabelle 4-301: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Hypertonie (SP) . 686
Tabelle 4-302: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie (SP) 687
Tabelle 4-303: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie (SP) 688
Tabelle 4-304: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie 690

Tabelle 4-305: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Lungenembolie (SP) ... 692
Tabelle 4-306: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie (SP) ... 693
Tabelle 4-307: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie (SP) ... 694
Tabelle 4-308: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie ... 695
Tabelle 4-309: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 (ITT) .. 704
Tabelle 4-310: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 (ITT) .. 713
Tabelle 4-311: Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben (ITT) ... 722
Tabelle 4-312: Subgruppenanalyse für MDASI-THY – Schmerz, Woche 12 (mITT) ... 731
Tabelle 4-313: Subgruppenanalyse für MDASI-THY – Schmerz, Woche 24 (mITT) ... 753
Tabelle 4-314: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 (mITT) ... 774
Tabelle 4-315: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 (mITT) ... 796
Tabelle 4-316: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 (mITT) ... 817
Tabelle 4-317: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 (mITT) ... 839
Tabelle 4-318: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 (mITT) 860
Tabelle 4-319: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 (mITT) 882
Tabelle 4-320: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 (mITT) ... 903
Tabelle 4-321: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 (mITT) ... 925
Tabelle 4-322: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 (mITT) ... 946
Tabelle 4-323: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 (mITT) ... 968
Tabelle 4-324: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 (mITT) ... 989
Tabelle 4-325: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 (mITT) ... 1011
Tabelle 4-326: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 (mITT) .. 1032
Tabelle 4-327: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 (mITT) .. 1054
Tabelle 4-328: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12 (mITT) ... 1075
Tabelle 4-329: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24 (mITT) ... 1097
Tabelle 4-330: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12 (mITT) 1118
Tabelle 4-331: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24 (mITT) 1140
Tabelle 4-332: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 (mITT) ... 1161
Tabelle 4-333: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 (mITT) ... 1183

Tabelle 4-334: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 (mITT)..... 1204
Tabelle 4-335: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 (mITT)..... 1226
Tabelle 4-336: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 (mITT)..... 1247
Tabelle 4-337: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 (mITT)..... 1269
Tabelle 4-338: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 (mITT)..... 1290
Tabelle 4-339: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 (mITT)..... 1312
Tabelle 4-340: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 (mITT)..... 1333
Tabelle 4-341: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 (mITT)..... 1355
Tabelle 4-342: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 (mITT)..... 1376
Tabelle 4-343: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 (mITT)..... 1398
Tabelle 4-344: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12 (mITT)..... 1419
Tabelle 4-345: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24 (mITT)..... 1441
Tabelle 4-346: Subgruppenanalysen MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 (mITT)..... 1462
Tabelle 4-347: Subgruppenanalysen MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 (mITT)..... 1484
Tabelle 4-348: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 (mITT)..... 1505
Tabelle 4-349: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 (mITT)..... 1527
Tabelle 4-350: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 (mITT)..... 1548
Tabelle 4-351: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 (mITT)..... 1570
Tabelle 4-352: Subgruppenanalysen für MDASI-THY - Stimmung, Woche 12 (mITT).... 1591
Tabelle 4-353: Subgruppenanalysen für MDASI-THY - Stimmung, Woche 24 (mITT).... 1613
Tabelle 4-354: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12 (mITT)..... 1634
Tabelle 4-355: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24 (mITT)..... 1656
Tabelle 4-356: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12 (mITT)..... 1677
Tabelle 4-357: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 (mITT)..... 1699
Tabelle 4-358: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Gehen, Woche 12 (mITT)..... 1720

Tabelle 4-359: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Gehen, Woche 24 (mITT) 1742
Tabelle 4-360: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 (mITT). 1763
Tabelle 4-361: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 (mITT). 1785
Tabelle 4-362: Subgruppenanalysen Auftreten von mindestens einem UE 1806
Tabelle 4-363: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE 1820
Tabelle 4-364: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/41829
Tabelle 4-365: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 1843
Tabelle 4-366: Subgruppenanalyse für SUE 1852
Tabelle 4-367: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE 1866
Tabelle 4-368: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1875
Tabelle 4-369: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4, das zu einer Dosisanpassung führte 1889
Tabelle 4-370: Subgruppenanalyse für erstes UE das zum Studienabbruch führte 1898
Tabelle 4-371: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 das zum Studienabbruch führte 1912
Tabelle 4-372: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Diarrhö 1921
Tabelle 4-373: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Diarrhö 1935
Tabelle 4-374: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1944
Tabelle 4-375: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1958
Tabelle 4-376: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1967
Tabelle 4-377: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1981
Tabelle 4-378: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie 1990
Tabelle 4-379: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie. 2004
Tabelle 4-380: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase-Wert 2013
Tabelle 4-381: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase-Wert 2027
Tabelle 4-382: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie 2036
Tabelle 4-383: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie 2050
Tabelle 4-384: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie 2059
Tabelle 4-385: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie 2073

Tabelle 4-386: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2082
Tabelle 4-387: Subgruppenanalyse zu Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2096
Tabelle 4-388: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 – Dyspnoe 2105
Tabelle 4-389: Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2119
Tabelle 4-390: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien 2128
Tabelle 4-391: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie 2137
Tabelle 4-392: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung 2146
Tabelle 4-393: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie 2155
Tabelle 4-394: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation 2164
Tabelle 4-395: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie 2173
Tabelle 4-396: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie 2182
Tabelle 4-397: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 2192
Tabelle 4-398: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 2193
Tabelle 4-399: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 2193
Tabelle 4-400: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 2194
Tabelle 4-401: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 2194
Tabelle 4-402: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 2196
Tabelle 4-403: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 2196
Tabelle 4-404: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 2197
Tabelle 4-405: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 2199
Tabelle 4-406: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten in der Gesamtpopulation 2202
Tabelle 4-407: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS≥1 2205
Tabelle 4-408: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS=0 2206
Tabelle 4-409: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus 2208
Tabelle 4-410: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus 2210

Tabelle 4-411: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus 2212
Tabelle 4-412: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 2215
Tabelle 4-413 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche Cabozantinib in MEDLINE 2221
Tabelle 4-414 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche Cabozantinib in EMBASE .. 2222
Tabelle 4-415 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche Cabozantinib in der Cochrane Library 2223
Tabelle 4-416 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister ClinicalTrails.gov 2225
Tabelle 4-417 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2225
Tabelle 4-418 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2226
Tabelle 4-419 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 2226
Tabelle 4-420 (Anhang): Gesichtete Volltexte inklusive Ausschlussgrund 2227
Tabelle 4-421 (Anhang): RCT inklusive Ausschlussgrund 2230
Tabelle 4-422 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie XL184-301 2236
Tabelle 4-423 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie XL184-301 2251

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Abbildung 4-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT) 110
Abbildung 4-3: Gesamtüberleben bei Patienten mit einem ECOG-PS≥1 112
Abbildung 4-4: Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus 113
Abbildung 4-5: Forestplot (1/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 699
Abbildung 4-6: Forestplot (2/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 700
Abbildung 4-7: Forestplot (3/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 701
Abbildung 4-8: Forestplot (4/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 702
Abbildung 4-9: Forestplot (5/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 703
Abbildung 4-10: Forestplot (1/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 708
Abbildung 4-11: Forestplot (2/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 709
Abbildung 4-12: Forestplot (3/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 710
Abbildung 4-13: Forestplot (4/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 711
Abbildung 4-14: Forestplot (5/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 712
Abbildung 4-15: Forestplot (1/5) Progressionsfreies Überleben 717
Abbildung 4-16: Forestplot (2/5) Progressionsfreies Überleben 718
Abbildung 4-17: Forestplot (3/5) Progressionsfreies Überleben 719
Abbildung 4-18: Forestplot (4/5) Progressionsfreies Überleben 720
Abbildung 4-19: Forestplot (5/5) Progressionsfreies Überleben 721
Abbildung 4-20: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12 726
Abbildung 4-21: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12 727
Abbildung 4-22: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12 728
Abbildung 4-23: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12 729
Abbildung 4-24: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12 730
Abbildung 4-25: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24 748
Abbildung 4-26: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24 749
Abbildung 4-27: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24 750
Abbildung 4-28: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24 751
Abbildung 4-29: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24 752
Abbildung 4-30: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 769

Abbildung 4-31: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 770
Abbildung 4-32: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 771
Abbildung 4-33: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 772
Abbildung 4-34: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 773
Abbildung 4-35: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 791
Abbildung 4-36: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 792
Abbildung 4-37: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 793
Abbildung 4-38: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 794
Abbildung 4-39: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 795
Abbildung 4-40: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 812
Abbildung 4-41: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 813
Abbildung 4-42: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 814
Abbildung 4-43: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 815
Abbildung 4-44: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 816
Abbildung 4-45: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 834
Abbildung 4-46: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 835
Abbildung 4-47: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 836
Abbildung 4-48: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 837
Abbildung 4-49: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 838
Abbildung 4-50: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 855
Abbildung 4-51: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 856
Abbildung 4-52: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 857
Abbildung 4-53: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 858
Abbildung 4-54: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 859
Abbildung 4-55: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 877
Abbildung 4-56: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 878
Abbildung 4-57: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 879
Abbildung 4-58: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 880
Abbildung 4-59: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 881

Abbildung 4-60: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 ... 898
Abbildung 4-61: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 ... 899
Abbildung 4-62: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 ... 900
Abbildung 4-63: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 ... 901
Abbildung 4-64: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 ... 902
Abbildung 4-65: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 ... 920
Abbildung 4-66: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 ... 921
Abbildung 4-67: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 ... 922
Abbildung 4-68: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 ... 923
Abbildung 4-69: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 ... 924
Abbildung 4-70: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 ... 941
Abbildung 4-71: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 ... 942
Abbildung 4-72: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 ... 943
Abbildung 4-73: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 ... 944
Abbildung 4-74: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 ... 945
Abbildung 4-75: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 ... 963
Abbildung 4-76: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 ... 964
Abbildung 4-77: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 ... 965
Abbildung 4-78: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 ... 966
Abbildung 4-79: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 ... 967
Abbildung 4-80: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 ... 984
Abbildung 4-81: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 ... 985
Abbildung 4-82: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 ... 986
Abbildung 4-83: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 ... 987
Abbildung 4-84: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 ... 988
Abbildung 4-85: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 ... 1006
Abbildung 4-86: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 ... 1007
Abbildung 4-87: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 ... 1008

Abbildung 4-88: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 1009
Abbildung 4-89: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 1010
Abbildung 4-90: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 1027
Abbildung 4-91: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 1028
Abbildung 4-92: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 1029
Abbildung 4-93: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 1030
Abbildung 4-94: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 1031
Abbildung 4-95: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 1049
Abbildung 4-96: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 1050
Abbildung 4-97: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 1051
Abbildung 4-98: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 1052
Abbildung 4-99: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 1053
Abbildung 4-100: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12..... 1070
Abbildung 4-101: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12..... 1071
Abbildung 4-102: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12..... 1072
Abbildung 4-103: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12..... 1073
Abbildung 4-104: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12..... 1074
Abbildung 4-105: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24..... 1092
Abbildung 4-106: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24..... 1093
Abbildung 4-107: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24..... 1094
Abbildung 4-108: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24..... 1095
Abbildung 4-109: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24..... 1096
Abbildung 4-110: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12..... 1113
Abbildung 4-111: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12..... 1114
Abbildung 4-112: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12..... 1115
Abbildung 4-113: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12..... 1116
Abbildung 4-114: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12..... 1117
Abbildung 4-115: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24..... 1135
Abbildung 4-116: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24..... 1136
Abbildung 4-117: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24..... 1137
Abbildung 4-118: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24..... 1138
Abbildung 4-119: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24..... 1139
Abbildung 4-120: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 1156
Abbildung 4-121: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 1157
Abbildung 4-122: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 1158
Abbildung 4-123: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 1159

Abbildung 4-124: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 1160
Abbildung 4-125: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 1178
Abbildung 4-126: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 1179
Abbildung 4-127: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 1180
Abbildung 4-128: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 1181
Abbildung 4-129: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 1182
Abbildung 4-130: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 1199
Abbildung 4-131: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 1200
Abbildung 4-132: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 1201
Abbildung 4-133: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 1202
Abbildung 4-134: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 1203
Abbildung 4-135: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 1221
Abbildung 4-136: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 1222
Abbildung 4-137: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 1223
Abbildung 4-138: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 1224
Abbildung 4-139: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 1225
Abbildung 4-140: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 1242
Abbildung 4-141: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 1243
Abbildung 4-142: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 1244
Abbildung 4-143: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 1245
Abbildung 4-144: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 1246
Abbildung 4-145: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 1264
Abbildung 4-146: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 1265
Abbildung 4-147: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 1266
Abbildung 4-148: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 1267
Abbildung 4-149: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 1268
Abbildung 4-150: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 1285
Abbildung 4-151: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 1286

Abbildung 4-152: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 1287
Abbildung 4-153: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 1288
Abbildung 4-154: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 1289
Abbildung 4-155: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 1307
Abbildung 4-156: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 1308
Abbildung 4-157: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 1309
Abbildung 4-158: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 1310
Abbildung 4-159: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 1311
Abbildung 4-160: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 1328
Abbildung 4-161: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 1329
Abbildung 4-162: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 1330
Abbildung 4-163: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 1331
Abbildung 4-164: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 1332
Abbildung 4-165: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 1350
Abbildung 4-166: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 1351
Abbildung 4-167: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 1352
Abbildung 4-168: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 1353
Abbildung 4-169: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 1354
Abbildung 4-170: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 1371
Abbildung 4-171: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 1372
Abbildung 4-172: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 1373
Abbildung 4-173: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 1374
Abbildung 4-174: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 1375
Abbildung 4-175: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 1393
Abbildung 4-176: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 1394
Abbildung 4-177: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 1395
Abbildung 4-178: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 1396
Abbildung 4-179: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 1397

Abbildung 4-180: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12... 1414
Abbildung 4-181: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12... 1415
Abbildung 4-182: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12... 1416
Abbildung 4-183: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12... 1417
Abbildung 4-184: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12... 1418
Abbildung 4-185: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24... 1436
Abbildung 4-186: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24... 1437
Abbildung 4-187: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24... 1438
Abbildung 4-188: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24... 1439
Abbildung 4-189: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24... 1440
Abbildung 4-190: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 1457
Abbildung 4-191: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 1458
Abbildung 4-192: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 1459
Abbildung 4-193: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 1460
Abbildung 4-194: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 1461
Abbildung 4-195: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 1479
Abbildung 4-196: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 1480
Abbildung 4-197: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 1481
Abbildung 4-198: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 1482
Abbildung 4-199: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 1483
Abbildung 4-200: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 1500
Abbildung 4-201: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 1501
Abbildung 4-202: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 1502
Abbildung 4-203: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 1503
Abbildung 4-204: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 1504
Abbildung 4-205: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 1522
Abbildung 4-206: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 1523
Abbildung 4-207: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 1524
Abbildung 4-208: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 1525
Abbildung 4-209: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 1526
Abbildung 4-210: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 1543
Abbildung 4-211: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 1544
Abbildung 4-212: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 1545
Abbildung 4-213: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 1546
Abbildung 4-214: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 1547
Abbildung 4-215: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 1565

Abbildung 4-216: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 1566
Abbildung 4-217: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 1567
Abbildung 4-218: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 1568
Abbildung 4-219: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 1569
Abbildung 4-220: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12..... 1586
Abbildung 4-221: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12..... 1587
Abbildung 4-222: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12..... 1588
Abbildung 4-223: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12..... 1589
Abbildung 4-224: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12..... 1590
Abbildung 4-225: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24..... 1608
Abbildung 4-226: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24..... 1609
Abbildung 4-227: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24..... 1610
Abbildung 4-228: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24..... 1611
Abbildung 4-229: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24..... 1612
Abbildung 4-230: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12..... 1629
Abbildung 4-231: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12..... 1630
Abbildung 4-232: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12..... 1631
Abbildung 4-233: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12..... 1632
Abbildung 4-234: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12..... 1633
Abbildung 4-235: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24..... 1651
Abbildung 4-236: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24..... 1652
Abbildung 4-237: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24..... 1653
Abbildung 4-238: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24..... 1654
Abbildung 4-239: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24..... 1655
Abbildung 4-240: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12..... 1672
Abbildung 4-241: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12..... 1673

Abbildung 4-242: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12 ... 1674
Abbildung 4-243: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12 ... 1675
Abbildung 4-244: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12 ... 1676
Abbildung 4-245: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 ... 1694
Abbildung 4-246: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 ... 1695
Abbildung 4-247: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 ... 1696
Abbildung 4-248: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 ... 1697
Abbildung 4-249: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 ... 1698
Abbildung 4-250: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12 ... 1715
Abbildung 4-251: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12 ... 1716
Abbildung 4-252: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12 ... 1717
Abbildung 4-253: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12 ... 1718
Abbildung 4-254: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12 ... 1719
Abbildung 4-255: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24 ... 1737
Abbildung 4-256: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24 ... 1738
Abbildung 4-257: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24 ... 1739
Abbildung 4-258: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24 ... 1740
Abbildung 4-259: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24 ... 1741
Abbildung 4-260: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 ... 1758
Abbildung 4-261: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 ... 1759
Abbildung 4-262: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 ... 1760
Abbildung 4-263: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 ... 1761
Abbildung 4-264: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 ... 1762
Abbildung 4-265: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 ... 1780
Abbildung 4-266: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 ... 1781
Abbildung 4-267: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 ... 1782
Abbildung 4-268: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 ... 1783
Abbildung 4-269: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 ... 1784
Abbildung 4-270: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE ... 1801
Abbildung 4-271: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE ... 1802

Abbildung 4-272: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE 1803
Abbildung 4-273: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE 1804
Abbildung 4-274: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE 1805
Abbildung 4-275: Forestplot (1/5) Zeit zum ersten UE 1815
Abbildung 4-276: Forestplot (2/5) Zeit zum ersten UE 1816
Abbildung 4-277: Forestplot (3/5) Zeit zum ersten UE 1817
Abbildung 4-278: Forestplot (4/5) Zeit zum ersten UE 1818
Abbildung 4-279: Forestplot (5/5) Zeit zum ersten UE 1819
Abbildung 4-280: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 1824
Abbildung 4-281: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 1825
Abbildung 4-282: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 1826
Abbildung 4-283: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 1827
Abbildung 4-284: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 1828
Abbildung 4-285: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 1838
Abbildung 4-286: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 1839
Abbildung 4-287: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 1840
Abbildung 4-288: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 1841
Abbildung 4-289: Forestplot (5/5) Zeit zum ersten UE Grad 3/4 1842
Abbildung 4-290: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem SUE 1847
Abbildung 4-291: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem SUE 1848
Abbildung 4-292: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem SUE 1849
Abbildung 4-293: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem SUE 1850
Abbildung 4-294: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem SUE 1851
Abbildung 4-295: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE 1861
Abbildung 4-296: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE 1862
Abbildung 4-297: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE 1863
Abbildung 4-298: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE 1864
Abbildung 4-299: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE 1865
Abbildung 4-300: Forestplot (1/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1870
Abbildung 4-301: Forestplot (2/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1871
Abbildung 4-302: Forestplot (3/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1872
Abbildung 4-303: Forestplot (4/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1873
Abbildung 4-304: Forestplot (5/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1874
Abbildung 4-305: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1884

Abbildung 4-306: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1885
Abbildung 4-307: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1886
Abbildung 4-308: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1887
Abbildung 4-309: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte 1888
Abbildung 4-310: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte 1893
Abbildung 4-311: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte 1894
Abbildung 4-312: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte 1895
Abbildung 4-313: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte 1896
Abbildung 4-314: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte 1897
Abbildung 4-315: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte 1907
Abbildung 4-316: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte 1908
Abbildung 4-317: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte 1909
Abbildung 4-318: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte 1910
Abbildung 4-319: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte 1911
Abbildung 4-320: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö 1916
Abbildung 4-321: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö 1917
Abbildung 4-322: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö 1918
Abbildung 4-323: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö 1919
Abbildung 4-324: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö 1920
Abbildung 4-325: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö 1930
Abbildung 4-326: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö 1931
Abbildung 4-327: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö 1932
Abbildung 4-328: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö 1933
Abbildung 4-329: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö 1934

Abbildung 4-330: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1939
Abbildung 4-331: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1940
Abbildung 4-332: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1941
Abbildung 4-333: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1942
Abbildung 4-334: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1943
Abbildung 4-335: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1953
Abbildung 4-336: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1954
Abbildung 4-337: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1955
Abbildung 4-338: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1956
Abbildung 4-339: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom 1957
Abbildung 4-340: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1962
Abbildung 4-341: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1963
Abbildung 4-342: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1964
Abbildung 4-343: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1965
Abbildung 4-344: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung 1966
Abbildung 4-345: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung..... 1976
Abbildung 4-346: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung..... 1977
Abbildung 4-347: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung..... 1978
Abbildung 4-348: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung..... 1979
Abbildung 4-349: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung..... 1980
Abbildung 4-350: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie..... 1985
Abbildung 4-351: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie..... 1986
Abbildung 4-352: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie..... 1987
Abbildung 4-353: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie..... 1988

Abbildung 4-354: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie ... 1989
Abbildung 4-355: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie ... 1999
Abbildung 4-356: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie ... 2000
Abbildung 4-357: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie ... 2001
Abbildung 4-358: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie ... 2002
Abbildung 4-359: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie ... 2003
Abbildung 4-360: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2008
Abbildung 4-361: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2009
Abbildung 4-362: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2010
Abbildung 4-363: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2011
Abbildung 4-364: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2012
Abbildung 4-365: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2022
Abbildung 4-366: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2023
Abbildung 4-367: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2024
Abbildung 4-368: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2025
Abbildung 4-369: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert ... 2026
Abbildung 4-370: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2031
Abbildung 4-371: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2032
Abbildung 4-372: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2033
Abbildung 4-373: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2034
Abbildung 4-374: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2035
Abbildung 4-375: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2045
Abbildung 4-376: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2046
Abbildung 4-377: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie ... 2047

Abbildung 4-378: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie 2048
Abbildung 4-379: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie 2049
Abbildung 4-380: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie 2054
Abbildung 4-381: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie 2055
Abbildung 4-382: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie 2056
Abbildung 4-383: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie 2057
Abbildung 4-384: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie 2058
Abbildung 4-385: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie 2068
Abbildung 4-386: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie 2069
Abbildung 4-387: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie 2070
Abbildung 4-388: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie 2071
Abbildung 4-389: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie 2072
Abbildung 4-390: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2077
Abbildung 4-391: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2078
Abbildung 4-392: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2079
Abbildung 4-393: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2080
Abbildung 4-394: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2081
Abbildung 4-395: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2091
Abbildung 4-396: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2092
Abbildung 4-397: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2093
Abbildung 4-398: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2094
Abbildung 4-399: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert 2095
Abbildung 4-400: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2100

Abbildung 4-401: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2101
Abbildung 4-402: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2102
Abbildung 4-403: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2103
Abbildung 4-404: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2104
Abbildung 4-405: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2114
Abbildung 4-406: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2115
Abbildung 4-407: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2116
Abbildung 4-408: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2117
Abbildung 4-409: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe 2118
Abbildung 4-410: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien 2123
Abbildung 4-411: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien 2124
Abbildung 4-412: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien 2125
Abbildung 4-413: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien 2126
Abbildung 4-414: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien 2127
Abbildung 4-415: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie 2132
Abbildung 4-416: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie 2133
Abbildung 4-417: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie 2134
Abbildung 4-418: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie 2135
Abbildung 4-419: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie 2136
Abbildung 4-420: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung 2141
Abbildung 4-421: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung 2142
Abbildung 4-422: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung 2143
Abbildung 4-423: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung 2144
Abbildung 4-424: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung 2145
Abbildung 4-425: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie 2150
Abbildung 4-426: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie 2151
Abbildung 4-427: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie 2152
Abbildung 4-428: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie 2153
Abbildung 4-429: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie 2154
Abbildung 4-430: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation 2159
Abbildung 4-431: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation 2160
Abbildung 4-432: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation 2161
Abbildung 4-433: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation 2162

Abbildung 4-434: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation 2163
Abbildung 4-435: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie 2168
Abbildung 4-436: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie 2169
Abbildung 4-437: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie 2170
Abbildung 4-438: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie 2171
Abbildung 4-439: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie 2172
Abbildung 4-440: Forestplot (1/5) - Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie 2177
Abbildung 4-441: Forestplot (2/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie 2178
Abbildung 4-442: Forestplot (3/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie 2179
Abbildung 4-443: Forestplot (4/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie 2180
Abbildung 4-444: Forestplot (5/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie 2181
Abbildung 4-445: Flussdiagramm der Patientenpopulation der XL-301-Studie 2249

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase (Alanine Transaminase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase (Aspartate Transaminase)
BOR	Best Overall Response
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Carcinoembryonic Antigen)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRF	Case Report Form
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie (Computed Tomography)
CTCAE	Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTN	Calzitonin (Calcitonin)
DDS	Duration of Disease Stabilisation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Duration of Objective Response
DSR	Disease Stabilization Rate
EbM	Evidenzbasierte Medizin (Evidence based Medicine)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera

EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	Europäische Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusses
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRC	unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (Independent Radiology Review Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVR	Interactive Voice Response
IWR	interaktives Webrückmeldesystem
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
Max	Maximum
MDASI	MD Anderson Symptom Inventar (MD Anderson Symptom Inventory)
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen (MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module)
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
mg/dl	Milligramm/Deziliter
mm	Millimeter
mm^3	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Tomography)

MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
NA	nicht anwendbar
NCI	National Cancer Institute
n/N	Anzahl (number)
n. b.	nicht berechenbar
NCT-Nummer	National Clinical Trial-Nummer
n. z.	nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PP	gemäß Protokoll (Per Protocol)
PPD	Pharmaceutical Product Development, Incorporated
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
RAS	Name eines Proto-Onkogens (Rat Sarcoma)
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RECIST	Response Evaluierungskriterien in soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RET	Rearranged during Transfection
RIA	Radioimmunassay (Radioimmunoassay)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe der längsten gemessenen Durchmesser (Sum of the Longest Diameter)
SOBI GmbH	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
SP	Sicherheitspopulation (Safety Population)
SUAW	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in

	Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
tgl.	täglich
TIA	Transitorische Ischämische Attacke (Transient Ischemic Attack)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
Unk	Unbekannt
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (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

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (1, 2). Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib erfolgt auf Basis der in einer systematischen Literaturrecherche identifizierten randomisierten kontrollierten Studie.

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

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

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

Datenquellen

Als Datenquellen werden alle Studien zu Cabozantinib im hier relevanten Anwendungsgebiet eingeschlossen, die

- von der Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) GmbH an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden,
- in einer systematischen bibliographischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library identifiziert wurden,

- im Rahmen einer systematische Recherche in den Studienregisterdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal identifiziert wurden oder

- bei denen die Sobi GmbH oder Exelixis Inc. (Hersteller von Cometriq®) Sponsor sind oder waren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien wurden aus den Vorgaben in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgeleitet und im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet, wie im Folgenden dargestellt, spezifiziert.

Die Studienpopulation umfasst Männer und Frauen ab 18 Jahren, die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erkrankt sind.

Bei der Intervention, für die das Ausmaß des Zusatznutzens nachgewiesen werden soll, handelt es sich um die Gabe von Cabozantinib in einer Dosierung von 140 mg als freie Base, entsprechend 175 mg als Salz, wie es in der Studiendokumentation angegeben wurde, einmal täglich. Eine Behandlung mit Cabozantinib erfolgt solange, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (3, 4).

Mindestens einer der, im Folgenden dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte sollte untersucht worden sein:

- Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS))

- Morbidität (Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und die durch die schilddrüsenspezifische M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)- Befragung (MDASI-THY) erhobenen Morbiditätsendpunkte - Frage 1 bis 19 des MDASI-THY-Fragebogens)

- Lebensqualität (die durch die MDASI-THY - Befragung erhobene Lebensqualität - Frage 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens)

- Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3 oder 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE, die zu einer Dosisanpassung führten, UE, die zum Abbruch der Studie führten sowie einzelne UE Grad 3 oder 4, die bei ≥ 5 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten und einzelne SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten. Diese wurden als Zeit bis zum ersten Ereignis (Time-to-Event, (TTE)) und als Anteil von Patienten, die mindestens ein Ereignis hatten, berichtet. Zusätzlich dazu werden die Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD)) ermittelt.)

- In der nachfolgenden Tabelle sind die Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
A1	Patientenpopulation	Patienten ≥18 Jahre mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	unpassende Studienpopulation
A2	Intervention	Cabozantinib, 140 mg einmal täglich	unpassende Intervention
A3	Endpunkte	• Mortalität (Gesamtüberleben (OS) • Morbidität (unter anderem progressionsfreies Überleben (PFS)) • Lebensqualität • Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit, jegliche unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	unpassende Endpunkte
A4	Publikationstyp	Vollpublikation	Keine Vollpublikation
A5	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	-
A6	Studientyp	Abgeschlossene oder laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) - Phase II, III oder IV mit Datenschnitt ab Juni 2012	• Abgeschlossene oder laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) - Phase II, III oder IV mit Datenschnitt vor Juni 2012 • RCT Phase I • Nicht RCT
A7	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
A8	Sprache	Keine Einschränkung	-

Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise, d. h.: das heißt, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, mg: Milligramm, OS: Gesamtüberleben (Overall survival), PFS: progressionsfreies Überleben (Progression free survival), RCT: Randomized Controlled Trial, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis.

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Placebo feststellen zu können, muss gemäß §5 Abs. 5 Satz 1 5. Kap. VerfO des G-BA die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte gegenüber Placebo quantifiziert werden. Hierzu sollen nach den internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin (EbM) vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien herangezogen werden.

Zur Beurteilung des Designs und der Methodik der in der Recherche eingeschlossenen RCT werden die ITEMs 1 bis 14 des CONSORT Statements herangezogen (5).

Von besonderer Bedeutung für die Bewertung von Studien, bzw. von patientenrelevanten Endpunkten, ist eine unverzerrte Aussagekraft. Hierzu ist es wichtig, dass für die relevanten Studien die Fallzahl adäquat bestimmt und die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz, angemessen gewählt wird. Ebenso sind die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden von Bedeutung. Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials berücksichtigt.

Darstellung der Ergebnisse

Aus den als relevant identifizierten Studien wurden die Patientencharakteristika der Studienpopulation und die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet.

Die vorab festgelegten Subgruppenanalysen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 4-2: Vorab festgelegte Subgruppenanalysen der Studie XL184-301

Subgruppe	Ausprägung
Alter	≤45, >45- ≤65, >65 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier, nicht-Kaukasier
ECOG-PS	0, ≥1
Vorausgegangene Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie	Ja, nein, unbekannt
Geographische Region	Europa, Nordamerika, restliche Welt
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregime[1]	0, 1, ≥2
Vorangegangene Radiotherapie	ja, nein
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC	ausschließlich Knochen, Knochen und andere, keine Knochenmetastasen
MTC-Unterform	hereditär, sporadisch, unbekannt/nein
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
RET-M918T-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt

[1] Vorangegangene Antikrebsregime umfassen eine systemische Behandlung und Chemoembolisation, aber keine Strahlentherapie.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee für Bewertung radiologischer Befunde), MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET: Rearranged during Transfection. Quelle: Studienbericht, Studie XL184-301 (6).

Zusätzlich wurden auf Basis der Kommentare und Fragen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Rahmen des Zulassungsprozesses (siehe Unterlagen im Ordner Modul 5/Dateien_Modul4/AWG_A/Dok-Zulassung) *post hoc* Analysen zu den folgenden Subgruppen durchgeführt.

Tabelle 4-3: *Post hoc* definierte Subgruppenanalysen der Studie XL184-301

Subgruppe	Ausprägung
Alter	≤65, >65 Jahre
MDASI-THY-Symptomsscores	Hoch, niedrig
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie	<6 Monate, ≥6 Monate
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC	Ja, Nein
RAS Mutationsstatus	Positiv, Negativ, Unbekannt
RET-RAS Mutationsstatus	Negativ-Positiv, Negativ-Negativ, Negativ-Unbekannt

Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, RAS: Rat sarcoma, RET: Rearranged during Transfection.

Die *post hoc* Subgruppenanalysen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte angestrebt, jedoch nur bei ausreichender Anzahl an Patienten in den einzelnen Zellen durchgeführt.

Um den Effekt der Dosisreduzierung auf die patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1) zu untersuchen, wurden für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen hinsichtlich 1) Dosisreduzierung (ja oder nein), 2) Anzahl der Dosisreduzierung (keine, eine oder zwei) und 3) Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung (keine, <21 Tage oder ≥21 Tage) durchgeführt. Für das OS wurde auch der Effekt einer Behandlung mit einer anschließenden Krebstherapie (keine, ja) untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Placebo in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom, wurde die zwei-armige, prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelt-verblindete Phase III-Zulassungsstudie XL184-301 herangezogen.

Intervention und Vergleichsintervention

Die Studienpopulation wurde nach Alter (≤65 Jahre und >65 Jahre) und einer vorausgehenden Behandlung mit Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (ja/nein) stratifiziert. Innerhalb dieser stratifizierten Gruppen wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 (140 mg Cabozantinib : Placebo) randomisiert.

Nachweis des medizinischen Zusatznutzens, bzw. Schadens

Gesamtpopulation

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen auf Endpunktebene für die Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 4-4: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten in der Gesamtpopulation

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,83 (0,60; 1,14), p=0,2432 Ereignisse: 47 % vs, 53,2 % Median in Wochen[2]: 113,1 (99,6; 133,6) vs. 88,4 (71,3; 116,0)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,28 (0,19; 0,40), p<0,0001 Ereignisse: 36,1 % vs. 54,1 % Median in Wochen[2]: 48,6 (40,1; 59,7) vs. 17,4 (12,9; 23,6)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 0,78 (0,38;1,17) p=0,0001 W24: 0,64 (0,10; 1,18) p=0,0206
Kurzatmigkeit	Diff.[3]: W12: -0,32 (-0,58; -0,06) p=0,0166 W24: -0,63 (-0,98; -0,28) p=0,0005
Vergesslichkeit	Diff.[3]:W12: 0,36 (0,09; 0,63) p=0,0086
Appetitlosigkeit	Diff.[3]:W12: 0,79 (0,46; 1,12) p<0,0001
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,61 (0,32; 0,91) p<0,0001 W24: 0,43 (0,05; 0,80) p=0,0255
Probleme durch Hitzegefühle	Diff.[3]:W12: -0,33 (-0,62;-0,04) p=0,0272
Herzrasen	Diff.[3]:W12: -0,48 (-0,78;-0,17) p=0,0023
Frösteln	Diff.[3]: W12: 0,56 (0,21; 0,91) p=0,0019 W24: 0,82 (0,33; 1,31) p=0,0012
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Beziehungen zu anderen Menschen	Diff.[3]: W12: 0,37 (0,05; 0,69) p<0,0001
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,26 (1,73; 2,94), p<0,0001

	Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,44 (0,34; 0,58) Median in Tagen[2]: PBO 9,0 (5,0; 15,0) vs. CABO 3,0 (2,0; 4,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,68 (1,90; 3,79), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,37 (0,26; 0,53) Median in Tagen[2]: PBO 188,0 (120,0; n. b.) vs. CABO 43,0 (32,0; 53,0)
Zeit bis zum ersten SUE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 1,68 (1,07; 2,63), p=0,0231 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,60 (0,38; 0,93) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (356,0; n. b.) vs. CABO 474,0 (286,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 7,84 (5,09; 12,10), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,13 (0,08; 0,20) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (258,0; n. b.) vs. CABO 28,0 (23,0; 32,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 6,63 (1,58; 27,79), p=0,0029 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,15 (0,04; 0,63) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (673,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert	HR[1]: 0,33 (0,11; 0,97), p=0,0343 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	HR[1]: 0,12 (0,04; 0,40), p=0,0001 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 20 (9,3%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 27(12,6%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 17 (7,9%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch führte; Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Erschöpfung, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie; Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Für die Studie XL184-301 liegen zwei Zwischenanalysen mit Datenschnitt vom 15. Juni 2011 und vom 15. Juni 2012 für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. In der Zwischenanalyse mit Datenschnitt vom 15. Juni 2011 zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 91,9 Wochen (95 % KI: 72,1; 124,0) für Cabozantinib, während das mediane Gesamtüberleben bei Placebo nicht schätzbar ist (HR: 0,98 [95 % KI: 0,63; 1,52]). Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse mit Datenschnitt vom 15. Juni 2012 ist mit 113,1 Wochen (95 % KI: 99,6;

133,6) bei Cabozantinib im Vergleich zu 88,4 Wochen (95 % KI: 71,3; 116,0) bei Placebo (HR: 0,83 [95 % KI: 0,60; 1,14]) ein Trend zu einem Vorteil von Cabozantinib zu beobachten, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz vorliegt.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 48,6 Wochen (95 % KI: 40,1; 59,7) bei Cabozantinib vs. 17,4 Wochen (95 % KI: 12,9; 23,6) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,28 [95 % KI: 0,19; 0,40]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei der Verträglichkeit zeigt sich für Cabozantinib ein statistisch signifikant geringerer Schaden für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,12 [95 % KI: 0,04; 0,40]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (HR: 0,33 [95 % KI: 0,11; 0,97]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,26 [95 % KI: 1,73; 2,94]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,68 [95 % KI: 1,90; 3,79]), Zeit bis zum ersten SUE (HR: 1,68 [95 % KI: 1,07; 2,63]), Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 7,84 [95 % KI: 5,09; 12,10]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (HR: 6,63 [95 % KI: 1,58; 27,79]) zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Zu beachten ist hierbei, dass die Behandlung mit Cabozantinib standardmäßig mit einer hohen Dosis beginnt und dann je nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen die Dosis auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert wird. Somit ist der größere Schaden bezogen auf die Zeit bis zum ersten UE ein Maß für die individuell anzupassende Dosis des Medikaments. Die hohe Zahl von Patienten in der Cabozantinib-Gruppe mit UE, die zur Dosisreduzierung geführt haben, im Vergleich zur Placebo-Gruppe spiegelt diesen Ansatz wieder. Ziel des Regimens ist die individuell angepasste Dosis von Cabozantinib als Balance aus Wirksamkeit und erträglicher Rate an unerwünschten Ereignissen.

Insgesamt zeigt sich für die Gesamtpopulation beim Gesamtüberleben ein statistisch nicht signifikanter Trend zum Vorteil von Cabozantinib, beim PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.

Patienten mit einem ECOG-PS≥1

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS≥1 dargestellt.

Tabelle 4-5: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS≥1

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,63 (0,42; 0,95), p=0,0245 Ereignisse: 58,9 % vs. 72,7 % Median in Wochen[2]: 77,7 (58,4; 129,7) vs. 56,7 (33,4; 77,1)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,36 (0,22; 0,59), p<0,0001 Ereignisse: 43,2 % vs. 58,2 % Median in Wochen[2]: 47,1 (24,7; 58,4) vs. 12,9 (12,1; 20,0)
MDASI-THY	
Kurzatmigkeit	Diff. [3]: W12: -0,59 (-1,03; -0,16) p=0,0085
Probleme durch Hitzegefühle	Diff. [3]: W12: -0,81 (-1,28; -0,35) p=0,0009
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Beziehung zu anderen Menschen	Diff.[3]: W12: -0,56 (-0,97; -0,15) p=0,0083
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 1,96 (1,35; 2,86), p=0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,51 (0,35; 0,74) Median in Tagen[2]: PBO 5,0 (1,0; 15,0) vs. CABO 3,0 (2,0; 5,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,66 (1,63; 4,34), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,08 (0,04; 0,16) Median in Tagen[2]: PBO 142,0 (84,0; n. b) vs. CABO 33,0 (19,0; 51,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 4,81 (2,75; 8,40), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,21 (0,12; 0,36) Median in Tagen[2]: PBO 258,0 (142,0; n. b.) vs. CABO 29,0 (22,0; 35,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,09 (0,01; 0,90), p=0,0136 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (196,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,19 (0,05; 0,73), p=0,0082 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (582,0; n. b.) vs. CABO n. b. (254,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 6,90 (0,91; 52,42), p=0,0306

	Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,15 (0,02; 1,10) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 14 (15,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 14 (15,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch führte, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Erschöpfung, erhöhte Lipasewerte, Asthenie, Hypertonie, Pneumonie; Zeit bis zum ersten SUE: Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse läßt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Gesamtüberleben von 77,7 Wochen (95 % KI: 58,4; 129,7) im Vergleich zu Placebo mit 56,7 Wochen (95 % KI: 33,4; 77,1) (HR: 0,63 [95 % KI: 0,42; 0,95]) nachweisen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 47,1 Wochen (95 % KI: 24,7; 58,4) bei Cabozantinib vs. 12,9 Wochen (95 % KI: 12,1; 20,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,36 [95 % KI: 0,22; 0,59]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,19 [95 % KI: 0,05; 0,73]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (HR: 0,09 [95 % KI: 0,01; 0,90]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 1,96 [95 % KI: 1,35; 2,86]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,66 [95 % KI: 1,63; 4,34]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 4,81 [95 % KI: 2,75; 8,40]) zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der

Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergeben sich, für Patienten mit einem ECOG-PS≥1, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.

Patienten mit einem ECOG-PS=0

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen auf Endpunktebene für Patienten mit einem ECOG-PS=0 dargestellt.

Tabelle 4-6: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS=0

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 1,27 (0,74; 2,17), p=0,3836 Ereignisse: 37,4 % vs. 33,9 % Median in Wochen[2]: 124,0 (106,1; n. b.) vs. 171,6 (106,4; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,26 (0,16; 0,44), p<0,0001 Ereignisse: 30,9 % vs. 50,0 % Median in Wochen[2]: 59,7 (47,6; 60,7) vs. 23,9 (13,0; 34,0)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 1,08 (0,47; 1,68) p=0,0006 W24: 0,82 (0,07; 1,57) p=0,0320
Kurzatmigkeit	Diff.[3]: W24: -0,70 (-1,15; -0,25) p=0,0026
Vergesslichkeit	Diff.[3]: W12: 0,42 (0,09; 0,74) p=0,0138
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 1,13 (0,67; 1,60) p<0,0001 W24: 0,74 (0,17; 1,31) p=0,0118
Gefühl von Traurigkeit	Diff.[3]: W12: 0,99 (0,61; 1,38) p<0,0001 W24: 0,61 (0,16; 1,06) p=0,0084
Erbrechen	Diff.[3]: W12: 0,71 (0,09; 1,32) p=0,0242
Probleme durch Frösteln	Diff.[3]: W12: 0,83 (0,33; 1,33) p=0,0013 W24: 0,98 (0,33; 1,62) p=0,0034
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	

MDASI-THY	
Generelle Aktivität	Diff.[3]: W12: 0,47 (0,07; 0,87) p=0,0223
Gehen	Diff.[3]: W12: 0,59 (0,21; 0,98) p=0,0027
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,50 (1,74; 3,58), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,4 (0,28; 0,57) Median in Tagen[2]: PBO 13,0 (7,0; 16,0) vs. CABO 3,0 (2,0; 5,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,61 (1,60; 4,25), p=0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,38 (0,24; 0,63) Median in Tagen[2]: PBO 188,0 (120,0; n. b.) vs. 44,0 (36,0; 102,0)
Zeit bis zum ersten SUE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,35 (1,10; 5,01), p=0,0221 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,43 (0,20; 0,90) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO 644,0 (286,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 12,41 (6,24; 24,68), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,08 (0,04; 0,16) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO 25,0 (20,0; 36,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,06 (0,01; 0,53), p=0,0008 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 5,95 (0,79; 45,12), p=0,0498 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,17 (0,02; 1,27) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (673,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 13 (10,7 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung	HR[1]: n. b., Ereignisse: 11 (9,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 11 (9,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch führte; Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, erhöhter Blutamylase-Wert; Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 124,0 Wochen (95 % KI: 106,1; n. b.) bei Cabozantinib im Vergleich zu Placebo mit 171,6 Wochen (95 % KI: 106,4; n. b.) (HR: 1,27 [95 % KI: 0,74; 2,17]) kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen zu sehen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 59,7 Wochen (95 % KI: 47,6; 60,7) bei Cabozantinib vs. 23,9 Wochen (95 % KI: 13,0; 34,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,26 [95 % KI: 0,16; 0,44]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,06 [95 % KI: 0,01; 0,53]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,50 [95 % KI: 1,74; 3,58]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,61 [95 % KI: 1,60; 4,25]) Zeit bis zum ersten SUE (HR: 2,35 [95 % KI: 1,10; 5,01]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 12,41 [95 % KI: 6,24; 24,68]), ergibt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt, wie bei der Gesamtpopulation, der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit einem ECOG-PS=0, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 4-7: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Endpunkte	**Effektschätzer**

Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,57 (0,34; 0,96), p=0,0306 Ereignisse: 38,3 % vs. 60,0 % Median in Wochen[2]: 146,7 (112,1; n. b.) vs. 81,6 (62,3; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,15 (0,08; 0,28), p<0,0001 Ereignisse: 28,4 % vs. 64,4 % Median in Wochen[2]: 60,6 (48,0; 96,0) vs. 17,4 (12,6; 24,0)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 1,05 (0,32; 1,77) p=0,0052
Kurzatmigkeit	Woche 24 Diff.[3]: -0,99 (-1,58;-0,40) p=0,0014
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 0,87 (0,26; 1,49) p=0,0058
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,62 (0,15; 1,08) p=0,0099
Herzrasen	Diff.[3]: W24: -0,59 (-1,17; -0,02) p=0,0435
Probleme durch Frösteln	Diff.[3]: W12: 0,87 (0,23; 1,52) p=0,0083
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,46 (1,62; 3,74), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,41 (0,27; 0,62) Median in Tagen[2]: PBO 16,0 (5,0; 28,0) vs. Cabo 3,0 (1,0; 6,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,28 (1,38; 3,79), p=0,0009 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,44 [95 % 0,44 KI: 0,26; 0,73) Median in Tagen[2]: PBO 169,0 (84,0; n. b.) vs. Cabo 40,5 (23,0; 57,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 4,83 (2,74; 8,52), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,21 (0,12; 0,37) Median in Tagen[2]: PBO 258,0 (158,0; n. b.) vs. Cabo 25,0 (18,0; 32,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,04 (0,00; 0,37), p=0,0001 Median in Tagen[2]: n. b. (n. b.; n. b.) vs. n. b. (188,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 13 (17,3 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	HR[1]: n. b., Ereignisse: 8 (10,0 %) vs. 0

Hypertonie	
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Diarrhö, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, erhöhter Blutamylase-Wert, Zeit bis zum ersten SUE, Pneumonien, Hypokalzämie, Magenschleimhaut-entzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie, erhöhter Blutamylase-Wert	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Gesamtüberleben von 146,7 Wochen (95 % KI: 112,1; n. b.) im Vergleich zu Placebo mit 81,6 Wochen (95 % KI: 62,3; n. b.) (HR: 0,57 [95 % KI: 0,34; 0,96]).

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 60,6 Wochen (95 % KI: 48,0; 96,0) bei Cabozantinib vs. 17,4 Wochen (95 % KI: 12,6; 24,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,15 [95 % KI: 0,08; 0,28]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,04 [95 % KI: 0,00; 0,37]). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,46 [95 % KI: 1,62; 3,74]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,28 [95 % KI: 1,38; 3,79]) und Zeit bis zum ersten UE Grad das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 4,83 [95 % KI: 2,74; 8,52]), zeigt sich ein statistisch signifikanter größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergeben sich, für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 4-8: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 1,23 (0,70; 2,16), p=0,4641

	Ereignisse: 58,7 % vs. 56,3 % Median in Wochen[2]: 99,6 (64,6; 122,4) vs. 107,6 (48,6; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,67 (0,37; 1,23), p=0,1875 Ereignisse: 50,7 % vs. 46,9 % Median in Wochen[2]: 24,7 (24,1; 47,1) vs. 23,6 (13,0; 24,6)
MDASI-THY	
Kurzatmigkeit	Diff.[3]: W12: -0,50 (-0,93; -0,07) p=0,0228
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 0,65 (0,14; 1,16) p=0,0134
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,64 (0,08; 1,21) p=0,0253
Herzrasen	Diff.[3]: W12: -0,75 (-1,20; -0,30) p=0,0015
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Sämtliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,04 (1,29; 3,23), p=0,0004 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,49 (0,31; 0,78) Median in Tagen[2]: 7,5 (1,0; 15,0) vs. 4,0 (1,0; 5,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,88 (1,50; 5,52), p=0,0008 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,35 (0,18; 0,67) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (106,0; n. b.) vs. Cabo 44,0 (32,0; 93,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo, HR[1]: 8,45 (3,64; 19,62), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib, HR[1]: 0,12 (0,05; 0,28) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (142,0; n. b.) vs. 30,0 Cabo (19,0; 43,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE- Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 6 (10,2 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Diarrhö, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, Hypertonie, erhöhter Blutamylase-Wert, Dyspnoe Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Magenschleimhaut-entzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 99,6 Wochen (95 % KI: 64,6; 122,4) bei Cabozantinib gegenüber 107,6 Wochen (95 % KI: 48,6; n. b.) bei Placebo (HR: 1,23 [95 % KI: 0,70; 2,16]) kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen feststellbar.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ist mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 24,7 Wochen (95 % KI: 24,1; 47,1) gegenüber 23,6 Wochen (95 % KI: 13,0; 24,6) bei Placebo (HR: 0,67 [95 % KI: 0,37; 1,23]) ein Trend zu einem Vorteil von Cabozantinib zu beobachten, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz vorliegt.

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,04 [95 % KI: 1,29; 3,23]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,88 [95 % KI: 1,50; 5,52]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 8,45 [95 % KI: 3,64; 19,62]), ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein Trend für einen Vorteil von Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei der Verträglichkeit.

Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 4-9: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

Endpunkte	Effektschätzer
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,96 (0,50; 1,82), p=0,8905 Ereignisse: 44,4 % vs. 41,2 %

	Median in Wochen[2]: 108,6 (74,3; n. b.) vs. 106,4 (50,0; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,27 (0,13; 0,56), p=0,0002 Ereignisse: 28,6 % vs. 47,1 % Median in Wochen[2]: 48,7 (36,1; 60,7) vs. 12,4 (12,1; 37,0)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 0,76 (0,01; 1,52) p=0,0477
Vergesslichkeit	Diff.[3]: W12: 0,50 (0,08; 0,92) p=0,0202
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 0,91 (0,29; 1,54) p=0,0047
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,57 (0,07; 1,07) p=0,0259
Probleme durch Frösteln	Diff.[3]: W24: 1,20 (0,13; 2,26) p=0,0284
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Beziehungen zu anderen Menschen	Diff.[3]: W12: 0,92 (0,23; 1,62) p=0,0103
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 1,86 (1,16; 3,00), p=0,0040 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,54 (0,33; 0,86) Median in Tagen: PBO 8,5 (2,0; 15,0) vs. PBO 3,0 (2,0; 4,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,85 (1,43; 5,71), p=0,0018 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,35 (0,18; 0,70) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (113,0; n. b.) vs. Cabo 43,0 (27,0; 131,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 22,71 (7,01; 73,56), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,04 (0,01; 0,14) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. Cabo 28,0 (21,0; 39,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	HR[1]: n. b., Ereignisse: 9 (12,3 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führte, Zeit bis zum ersten Ereignis Grad 3/4 für PPE- Syndrom, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Astehnie, Hypertonie, erhöhter Blutamylase-Wert, Dyspnoe, Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien,	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Hypokalzämie, Magenschleimhaut-entzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 108,6 Wochen (95 % KI: 74,3; n. b.) bei Cabozantinib gegenüber 106,4 Wochen (95 % KI: 50,0; n. b.) bei Placebo (HR: 0,96 [95 % KI: 0,50; 1,82]) kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen zu sehen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 48,7 Wochen (95 % KI: 36,1; 60,7) gegenüber 12,4 Wochen (95 % KI: 12,1; 37,0) bei Placebo (HR: 0,27 [95 % KI: 0,13; 0,56]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 1,86 [95 % KI: 1,16; 3,00]) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,85 [95 % KI: 1,43; 5,71]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 22,71 [95 % KI: 7,01; 73,56]), ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 1. HS SGB V gilt der medizinische

Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und eine Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens ist nicht erforderlich.

Cabozantinib ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Für die Gesamtpopulation ist das Ausmaß des Zusatznutzens als gering einzustufen. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,28 [95 % KI: 0,19; 0,40]). An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass PFS für sich alleine genommen als patientenrelevanter Endpunkt gesehen und nicht zur Validierung des Gesamtüberlebens herangezogen wird. Für das Gesamtüberleben ist mit einem HR von 0,83 ein Trend zu einem Vorteil von Cabozantinib zu beobachten, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz vorliegt. Daten zur Morbidität und Lebensqualität zeigen teilweise Vorteile von Cabozantinib. Dem Zusatznutzen steht ein größerer Schaden durch unerwünschte Ereignisse mit erheblichem Ausmaß gegenüber. Die deutlich kürzere Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE bei Cabozantinib gegenüber Placebo lässt sich jedoch mit der gewollt hohen Anfangsdosierung von Cabozantinib begründen. Mit einer Dosisanpassung im weiteren Behandlungsverlauf lassen sich insbesondere die UE Grad 3 oder 4 gut kontrollieren. Zudem zeigt sich für die Mehrheit der UEs mit besonderer klinischer Bedeutung (z. B. palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom) für den Patienten bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Verträglichkeit als hoch einzustufen.

In Subgruppenanalysen zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit einem ECOG-PS≥1 und für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein beträchtlicher Zusatznutzen. Die Herleitung des Zusatznutzens für die übrigen Endpunkte dieser beiden Subgruppen ist konsistent mit der Gesamtpopulation.

In der Zusammenschau ergibt sich aufgrund des Trends zum Vorteil von Cabozantinib bei Betrachtung des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation, dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben in den beiden Subgruppen *Patienten mit einem ECOG-PS≥1* und *Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus* und den durch Dosisanpassungen gut kontrollierbaren UE für Cabozantinib in der Gesamtpopulation ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (1, 2). Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib erfolgt auf Basis der in einer systematischen Literaturrecherche identifizierten randomisierten kontrollierten Studie.

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

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

Die Behandlung mit Cabozantinib bzw. Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erfolgt dabei **zusätzlich** zu der

bisherigen sogenannten Best-Supportive-Care (BSC) Therapie. Unter BSC ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien wurden aus den Vorgaben in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgeleitet und im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet wie im Folgenden dargestellt spezifiziert.

Die Studienpopulation umfasst Männer und Frauen ab 18 Jahren, die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erkrankt waren.

Bei der Intervention, für die das Ausmaß des Zusatznutzens nachgewiesen werden soll, handelt es sich um Cabozantinib in einer Dosierung von 140 mg einmal täglich. Eine Behandlung mit Cabozantinib erfolgt solange, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (3, 4).

Mindestens einer der im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sollte untersucht worden sein.

- Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS))
- Morbidität (Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und die durch die schilddrüsenspezifische M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)- Befragung (MDASI-THY) erhobenen Morbiditätsendpunkte - Frage 1 bis 19 des MDASI-THY-Fragebogens)

- Lebensqualität (die durch die MDASI-THY - Befragung erhobene Lebensqualität - Frage 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens)

- Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3 oder 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE, die zu einer Dosisanpassung führten, UE, die zum Abbruch der Studie führten sowie einzelne UE Grad 3 oder 4, die bei ≥ 5 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten und einzelne SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten. Diese wurden als Zeit bis zum ersten Ereignis (Time-to-Event, (TTE)) und als Anteil von Patienten, die mindestens ein Ereignis hatten, berichtet. Zusätzlich dazu werden die Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD)) ermittelt.)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
A1	Patientenpopulation	Patienten ≥18 Jahre mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	unpassende Studienpopulation
A2	Intervention	Cabozantinib, 140 mg einmal täglich	unpassende Intervention
A3	Endpunkte	• Mortalität (Gesamtüberleben (OS) • Morbidität (unter anderem progressionsfreies Überleben (PFS)) • Lebensqualität • Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit, jegliche unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	unpassende Endpunkte
A4	Publikationstyp	Vollpublikation	Keine Vollpublikation
A5	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	-
A6	Studientyp	Abgeschlossene oder laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) - Phase II, III oder IV mit Datenschnitt ab Juni 2012	• Abgeschlossene oder laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) - Phase II, III oder IV mit Datenschnitt vor Juni 2012 • RCT Phase I • Nicht RCT
A7	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
A8	Sprache	Keine Einschränkung	-

Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise, d. h.: das heißt, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen,, mg: Milligramm, OS: Overall survival, PFS: Progression free survival, RCT: Randomized Controlled Trial, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B.

randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 13. Mai 2014 systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library für die, im vorliegenden Dossier formulierte, Fragestellung. Für die Recherche in den genannten Datenbanken wurde die Suchoberfläche des DIMDI verwendet. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt. Der Recherche lagen keine Einschränkungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung oder der Publikationssprache zugrunde. Um die Recherche auf randomisierte kontrollierte Studien einzuschränken, wurde der validierte Suchfilter für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) nach Wong (7) verwendet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Recherche erfolgte am 24. April 2014 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/).

Es wurden die wirkstoffbezogenen Schlagworte „cabozantinib“, "cometriq", „XL-184“, „XL184“ und „XL 184“ verwendet. Durch diese breit angelegte Suche wird angestrebt, alle Studien von Cabozantinib über alle Indikationen zu finden. Die Auswahl der Studien für die relevante Indikation erfolgte in der Phase der Selektion (Abschnitt 4.2.3.4). Die Suchstrategie ist im Anhang 4-B aufgeführt. Die Suche in den Studienregistern ist im Anhang 4-D und im Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 0 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion der Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Alle Treffer der bibliographischen Literaturrecherche wurden in einem Literaturarchivierungsprogramm (Endnote X7) gespeichert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden alle Publikationen anhand ihrer Titel und/oder Zusammenfassung gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Als potentiell relevant identifizierte Publikation wurden in einem zweiten Schritt von zwei Reviewern im Volltext gesichtet und bewertet. Abweichende Einschätzungen der beiden Reviewer wurden in einem Konsensverfahren gelöst.

Selektion der Studien aus der Studienregisterrecherche

Alle Treffer aus der Studienregisterrecherche in den genannten Datenbanken wurden in einem Excel-Dokument zusammengeführt. Anhand der datenbankspezifischen Identifier (z. B. NCT-

Nummer) wurden die Studien eindeutig bezeichnet. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbleibenden Studien von zwei Reviewern unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien bewertet.

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.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise bewerten zu können, wurden das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für jede einzelne eingeschlossene Studie und für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben und zusammenfassend bewertet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Angaben aus dem klinischen Studienbericht (CSR) hinzugezogen.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden die vom G-BA in der VerfO genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT herangezogen:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Da in diesem Nutzendossier nur randomisierte vergleichende Studien herangezogen wurden, bleiben die Punkte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen, bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ unberücksichtigt.

Um die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilen zu können, werden gemäß VerfO des G-BA folgende Punkte betrachtet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Studien sind im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert worden.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotential kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Entsprechend ist bei einem hohen Verzerrungspotential nicht auszuschließen, dass bei Behebung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändert würden.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte zunächst auf Studienebene. Bei Vorliegen eines hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential auf Endpunktebene i. d. R. ebenfalls als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotentials für einen Endpunkt als hoch führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus der Nutzenbewertung, sondern wurde in der Diskussion um heterogene Studienergebnisse und der Sicherheit der Schlussfolgerungen aufgenommen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (ITEMs 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) werden anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements beurteilt. Dabei handelt es sich um ein Instrument zur Analyse von RCTs anhand von 25 ITEMs (5) (8).

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Mittels entsprechender Kriterien in den ersten sechs ITEMs sollen das Ziel der Studie (ITEM 2b), die Studienpopulation (ITEM 4), die Interventionen (ITEM 5) sowie die Zielgrößen (ITEM 6) klar definiert sein. Zu einer Bewertung der unverzerrten Aussagekraft einer Studie sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Randomsierung, insbesondere die Erzeugung der Behandlungsabfolge und die verdeckte Zuteilung der Patienten in die einzelnen Studienarme, die Verblindung und die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden (ITEMs 7, 8-12) ausschlaggebend.

Die Ergebnisse zu den Angaben der Zahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Patienten, zu relevanten Patientencharakteristika, der graphischen Darstellung des Patientenflusses sowie hinsichtlich der Studienabbrüche und eventueller Therapiewechsel müssen in den ITEMs 13-16 klar und transparent dargestellt werden. Um die Wirksamkeit zu beurteilen, müssen bei statistischen Analysen neben Angaben zum p-Wert auch Angaben zu den Konfidenzintervallen der Effektschätzer gemacht werden. Sollten Subgruppenanalysen durchgeführt worden sein, empfiehlt sich eine Überprüfung, ob die Subgruppen bereits bei der Randomisierung z. B. durch Stratifizierung definiert wurden. In einer abschließenden Beurteilung wird die Einhaltung der dargestellten Kriterien geprüft. Daraus wird das Verzerrungspotential für die berichteten Endpunkte und für die Studie abgeleitet.

Nicht randomisierte Studien oder weitere Unterlagen werden in diese Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst entsprechend der Zulassung erwachsene Patienten, die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC erkrankt sind. In der nachfolgenden Tabelle sind die Patientencharakterisitka der XL184-301 Studie dargestellt.

Tabelle 4-11: Sozio-demographische Patientencharakteristika der XL184-301-Studie

Kategorie	Ausprägung
Geschlecht	Männlich, weiblich
Alter	Jahre
Alter	≤65, ≤45, >45 - ≤65, >65 Jahre
Ethnische Zugehörigkeit	Nordamerikaner, Asiaten, Afroamerikaner, Kaukasier, andere
Ethnizität	Spanisch oder Lateinamerikanisch, nicht spanisch oder Lateinamerikanisch, nicht berichtet
Rauchen	Niemals, früher, gegenwärtig
Gewicht	Kilogramm

Die in Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellten Patientencharakteristika stehen in Zusammenhang mit der Erkrankung, bzw. dem Erkrankungsverlauf und können Einfluss auf die Ergebnisse von Interventionsstudien nehmen. Daher wurden Subgruppenanalysen für alle Patientencharakteristika außer für Rauchen und Gewicht durchgeführt.

Tabelle 4-12: Krankheitsbezogene Patientencharakteristika der XL184-301-Studie

Kategorie	Ausprägung
ECOG-PS	0, ≥1
Vorausgegangene Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie	Ja, nein, unbekannt
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregimes[1]	0, 1, ≥2
Vorangegangene Radiotherapie	ja, nein
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC	ausschließlich Knochen, Knochen und andere, keine Knochenmetastasen
MTC-Unterform	hereditär, sporadisch, unbekannt/nein
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
RET-M918T-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt

[1] Vorangegangene Antikrebsregimes umfassen eine systemische Behandlung und Chemoembolisation, aber keine Strahlentherapie.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC: Independent Radiology Review Commitee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde), RET: Rearranged during Transfection.

Patientenrelevante Endpunkte

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird gemäß §3 Abs. 2 und 1, 5. Kap. in der VerfO des G-BA anhand von Ergebnissen bezüglich der patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bewertet. In der zur Bewertung des Wirkstoffs Cabozantinib hinzugezogenen Studie XL184-301 wurden die folgenden Endpunkte im Rahmen der einzelnen Dimensionen betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)
- Die durch die schilddrüsenspezifische M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)-Befragung (MDASI-THY) erhobenen Symptome - Frage 1 bis 19 des MDASI-THY-Fragebogens
    - Frage 1 (Schmerzen)
    - Frage 2 (Fatigue)
    - Frage 3 (Übelkeit)
    - Frage 4 (Schlafstörungen)
    - Frage 5 (Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung)
    - Frage 6 (Kurzatmigkeit)
    - Frage 7 (Vergesslichkeit)
    - Frage 8 (Appetitlosigkeit)
    - Frage 9 (Schläfrigkeit)
    - Frage 10 (Mundtrockenheit)
    - Frage 11 (Gefühl der Traurigkeit)
    - Frage 12 (Erbrechen)
    - Frage 13 (Taubheitsgefühl oder Kribbeln)
    - Frage 14 (Heiserkeit)
    - Frage 15 (Probleme durch Hitzegefühle)

- Frage 16 (Herzrasen)
- Frage 17 (Probleme durch Frösteln)
- Frage 18 (Schluckbeschwerden)
- Frage 19 (Durchfall)

Lebensqualität

- Die durch die MDASI-THY - Befragung erhobene Lebensqualität - Frage 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens
  - Frage 20 (Generelle Aktivität)
  - Frage 21 (Stimmung)
  - Frage 22 (Arbeit - einschließlich Hausarbeit)
  - Frage 23 (Beziehungen zu anderen Menschen)
  - Frage 24 (Gehen)
  - Frage 25 (Lebensfreude)

Verträglichkeit

- Auftreten von mindestens einem UE
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4
- Auftreten von mindestens einem SUE
- Auftreten von mindestens einem UE, die zu einer Dosisanpassung führten
- Auftreten von mindestens einem UE, die zum Abbruch der Studie führten
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 von Interesse - d. h. UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten
- Auftreten von mindestens einem SUE von Interesse - d. h. SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten)
- Zeit bis zum ersten UE
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4
- Zeit bis zum ersten SUE

- Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte
- Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch der Studie führte
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 von Interesse - d. h. UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten
- Zeit bis zum ersten SUE von Interesse - d. h. SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten)

Im Folgenden wird näher auf die einzelnen Endpunkte in Bezug auf ihre Patientenrelevanz sowie ihre Validität eingegangen.

Mortalität

In der Onkologie gilt das Gesamtüberleben als ein gesicherter und relevanter Endpunkt für die Patienten. In einem Rapid Report des IQWiG, in dem Surrogatendpunkte in der Onkologie bewertet werden, wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel dargelegt (9). Das Gesamtüberleben wird durch eine Überlebenszeitanalyse (validierte Auswertungsmethode) und das mediane Überleben dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben gilt als akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Mittels Kaplan-Meyer Plots werden die Überlebensraten im Zeitverlauf dargestellt, die das Langzeitüberleben aus einem anderen Blickwinkel darstellen. Die Überlebensraten gelten als vergleichbar und ebenfalls patientenrelevant analog zum medianen Gesamtüberleben.

In der Studie XL184-301 wurde das Gesamtüberleben als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache definiert. Es war vorgesehen, dass die primäre Analyse des Gesamtüberlebens stattfinden sollte, wenn 217 Todesfälle in der ITT-Population festgestellt wurden (Datenschnitt: 15. Juni 2011). Da jedoch die erforderliche Zahl an Todesfällen erst für 2014 erwartet wird, wurde am 15. Juni 2012 eine Zwischenanalyse durchgeführt. Ergebnisse zu diesen zwei Erhebungszeitpunkten (15. Juni 2011 und 15. Juni 2012) sind in diesem Dossier dargestellt.

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

Morbidität

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist nach Angaben des IQWiG als Surrogatendpunkt zu bewerten, sofern es als Endpunkt nicht validiert ist (9). Da das Gesamtüberleben als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in der Studie untersucht wurde, dient PFS in

diesem Nutzendossier nicht als Surrogatparameter, sondern als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt, da das MTC lange nicht progredient ist und eine Progression das verbleibende Gesamtüberleben für den Patienten sichtlich limitiert.

Das Therapieziel „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten RECIST („Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“)-Kriterien durch das Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC)). Eine Übersicht über die Modifikationen, die bei den einzelnen Kriterien vorgenommen wurden, ist in Modul 5 (Ordner Studienberichte) in Appendix C des Studienprotokolls hinterlegt. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorherige Einnahme eines Thyrosinkinaseinhibitors (TKI) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden.

Der RECIST ist ein Standardtool zur Erfassung des Tumoransprechens. Diese Einteilung basiert auf einer zweidimensional gemessenen Veränderung der Größe der Summe der Durchmesser anhand von 5-10 nicht die Knochen betreffende Metastasen (10). Die Einteilung ist in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-13: Definition der verschiedenen Krankheitsverläufe

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

Quelle: Eisenhauer, 2009 (10).

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

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib im Dossier werden die Analyseergebnisse des, vom Patienten selbst auszufüllenden, Fragebogens MDASI-THY herangezogen. Mit diesem Instrument beurteilt der Patient den Schweregrad der Symptome der Erkrankung und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben auf einer Skala von 0 (Symptom war nicht vorhanden) bis 10 (das Symptom war in der schlimmsten

Ausprägung vorhanden). Im ersten Teil des Erhebungsinstrumentes werden 19 Symptome, davon 13 allgemeine Symptome für Patienten mit Krebserkrankungen und sechs Symptome spezifisch für Schilddrüsenkrebs abgefragt. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie alle 12 Wochen (± 5 Tage) von Randomisierung bis zum Eintreten der Krankheitsprogression.

Die Angaben zu den Fragen 1 bis 19 wurden bei der Bewertung der Morbidität berücksichtigt. Für diese Fragen wurden Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline-Angaben auf einer Skala zwischen 0 und 10 in Bezug auf die Schwere der Symptome berichtet.

Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline-Angaben wurden für folgende Subskalen des MDASI-THY berichtet:

- Mittelwert der primären Symptome Diarrhö, Fatigue, Schlafstörungen, Leid und Einschränkungen im Erinnerungsvermögen
- Mittelwert aller 19 Symptom-ITEMs
- Mittelwert für die Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten (6 ITEMs)

Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 % der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert. Die 19 Fragen des MDASI-THY für Morbidität sind gemäß Gning et al. validiert (11). Auch die deutsche Übersetzung der Fragen des MDASI-THY ist validiert (12).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch die Fragen 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens erfasst. Diese sechs Fragen dienen zur Untersuchung der Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient durch die Symptome in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet.

Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline-Angaben wurden für diese Fragen berichtet. Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 Prozent der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert. Um den Effekt der Dosisreduzierung auf die Ergebnisse der MDASI-THY-Ergebnisse zu untersuchen wurden *post hoc* Analysen durchgeführt. Hierbei wurde die Analyse von Patienten mit unterschiedlichem Status der der Dosisreduzierung durchgeführt. Aufgrund des Befragungszeitpunkts war es nicht möglich, den Effekt der anschließenden Krebstherapie(n) auf diesen Endpunkt zu prüfen. Die 6 Fragen des MDASI-THY für Lebensqualität sind gemäß Gning et al. validiert (11). Auch die deutsche Übersetzung der Fragen des MDASI-THY ist validiert (12).

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird anhand der folgenden Endpunkte untersucht:

- Auftreten von mindestens einem UE
- Zeit bis zum ersten UE
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4
- Auftreten von mindestens einem SUE
- Zeit bis zum ersten SUE
- Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte
- Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte
- Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Abbruch der Studie führte
- Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch der Studie führte
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 Diarrhö
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 Diarrhö
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPE-Syndrom)
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPE-Syndrom)
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 Erschöpfung
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 Erschöpfung
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 Hypokalzämie
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 Hypokalzämie
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 erhöhter Lipase-Wert
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 erhöhter Lipase-Wert
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 Asthenie
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 Asthenie
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 Hypertonie

- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 Hypertonie
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 erhöhter Blutamylase-Wert
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 erhöhter Blutamylase-Wert
- Auftreten von mindestens einem UE Grad 3 oder 4 Dyspnoe
- Zeit bis zum ersten UE Grad 3 oder 4 Dyspnoe
- Auftreten von mindestens einem SUE Pneumonien
- Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien
- Auftreten von mindestens einem SUE Hypokalzämie
- Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie
- Auftreten von mindestens einem SUE Schleimhautentzündung
- Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung
- Auftreten von mindestens einem SUE Dysphagie
- Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie
- Auftreten von mindestens einem SUE Dehydratation
- Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation
- Auftreten von mindestens einem SUE Hypertonie
- Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie
- Auftreten von mindestens einem SUE Lungenembolie
- Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie

Diese einzelnen UE wurden berichtet, da sie als die häufigsten Nebenwirkungen bei der Einnahme von Cabozantinib identifiziert wurden (3, 4). Diese Endpunkte gelten als patientenrelevant im Sinne der therapiebedingten Morbidität.

Die Anzahl und Häufigkeit des Auftretens der oben genannten UE (inklusive die Effektmaße OR, RR und RD) wurden erfasst. Ebenfalls wurde die Zeit bis zum Auftreten dieser UE in der Studie XL184-301 als *post hoc* Analyse untersucht. Die drei Effektmaße OR, RR und RD sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet.

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[1] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[2] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[3] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

[1] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[2] *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.*
[3] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom“ erfolgte anhand der Ergebnisse eines RCT (XL184-301). Aus diesem Grund werden 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.

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

- Die PFS2 Sensitivitätsanalyse diente zu Korrektur eines möglichen Bestimmungsbias zwischen den Behandlungsarmen in den Follow-up Untersuchungen. Dabei wurde das Datum für die Beurteilung der radiographischen Progression durch das IRC als der geplante Termin zur Beurteilung des Tumors oder der nächste geplante Termin (für den Fall, dass die eigentliche Tumor-Beurteilung zwischen den beiden geplanten Terminen stattfand) definiert, anstatt des Datums, an dem die Progression dokumentiert wurde.

- Die PFS3 Analyse basiert auf der durch den Prüfarzt festgestellten radiographischen Progression.

- In der PFS4 Analyse wurde als Ereignis das Ereignis definiert, welches eher auftrat: durch den Prüfarzt festgestellte radiographische Progression, Tod aufgrund jeglicher Ursache, klinische Verschlechterung und der Beginn einer anschließenden Antikrebs-Therapie.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt PFS sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Um den Effekt der Dosisreduzierung auf das PFS (siehe Tabelle 4-40) zu untersuchen, wurden ad hoc Sensitivitätsanalysen hinsichtlich 1) Dosisreduzierung (ja oder nein), 2)

Anzahl der Dosisreduzierung (keine, eine oder zwei) und 3) Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung (keine, <21 Tage oder ≥21 Tage) durchgeführt. *Post-hoc* wurden diese Sensitivitätsanalysen zudem für die übrigen untersuchten Endpunkte durchgeführt und dargestellt, um transparent die Effekt der Dosisreduktion aufzeigen zu können. Für den Endpunkt OS wurden überdies Sensitivitätsanalysen hinsichtlich einer anschließenden Krebstherapie (keine, ja) *post hoc* durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Durchgeführt wurden in der Studie XL184-301, die im statistischen Analyseplan *a priori* festgelegten, Subgruppenanalysen. Ziel dieser Subgruppenanalysen war es, den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts Gesamtüberleben zu untersuchen. Die Subgruppen entsprechen den in Tabelle 4-22 dargestellten Charakteristika der Studienpopulation.

Folgende Subgruppen wurden *a priori* analysiert:

Tabelle 4-14: Subgruppen und ihre Ausprägungen in der XL184-301-Studie

Subgruppe	**Ausprägung**
Alter	≤45, >45- ≤65, >65 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier, nicht-Kaukasier
ECOG-PS	0, ≥1
Vorausgegangene Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie	Ja, nein, unbekannt
Geographische Region	Europa, Nordamerika, restliche Welt
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregime[1]	0, 1, ≥2
Vorangegangene Radiotherapie	ja, nein
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC	ausschließlich Knochen, Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes, keine Knochenmetastasen
MTC-Form	erblich, sporadisch, unbekannt/nein
RET-Mutationsstatus	sporadisch, hereditär, unbekannt
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
RET-M918T-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt

[1] Vorangegangene Antikrebsregimes umfassen eine systemische Behandlung und Chemoembolisation, aber keine Strahlentherapie.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC: Independent Radiology Review Commitee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde), MTC: Medulläres Schilddrüsenkrazinom, RET: Rearranged during Transfection. Quelle: Studienbericht, Studie XL184-301 (6).

Zusätzlich wurden auf Basis der Kommentare und Fragen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Rahmen des Zulassungsprozesses (siehe Unterlagen im Ordner Modul 5/Dateien_Modul4/AWG_A/Dok-Zulassung) *post hoc* Analysen zu den folgenden Subgruppen durchgeführt.

Tabelle 4-15: *Post hoc* definierte Subgruppenanalysen der Studie XL184-301

Subgruppe	Ausprägung
Alter	≤65, >65 Jahre
MDASI-THY-Symptomsscores beim Studienbeginn	Hoch, niedrig
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie	<6 Monate, ≥6 Monate
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC	Ja, Nein
RAS Mutationsstatus	Positiv, Negativ, Unbekannt
RET-RAS Mutationsstatus	Negativ-Positiv, Negativ-Negativ, Negativ-Unbekannt

Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, RAS: Rat sarcoma, RET: Rearranged during Transfection.

Die *post hoc* Subgruppenanalysen wurden bei allen patientenrelevanten Endpunkten (siehe Tabelle 4-15) angestrebt, jedoch nur bei ausreichender Anzahl der Patienten durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[1]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[2], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[3] oder auch

[1] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[2] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[3] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

„Netzwerk-Meta-Analysen“[1], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[2].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.(13-16)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[3].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

[1] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[2] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[3] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Er wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
XL184-301 (Phase 3)	ja	ja	laufend	Juni 2008 bis voraussichtlich 2014	Zwei-armig Arm 1: Cabozantinib 140 mg, oral, einmal täglich Arm 2: Placebo, oral, einmal täglich

Abkürzungen: mg: Milligramm.

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.

Stand der Information in Tabelle 4-16 ist der 20. Mai 2014.

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
n. z.	

Abkürzungen: n. z.: nicht zutreffend.

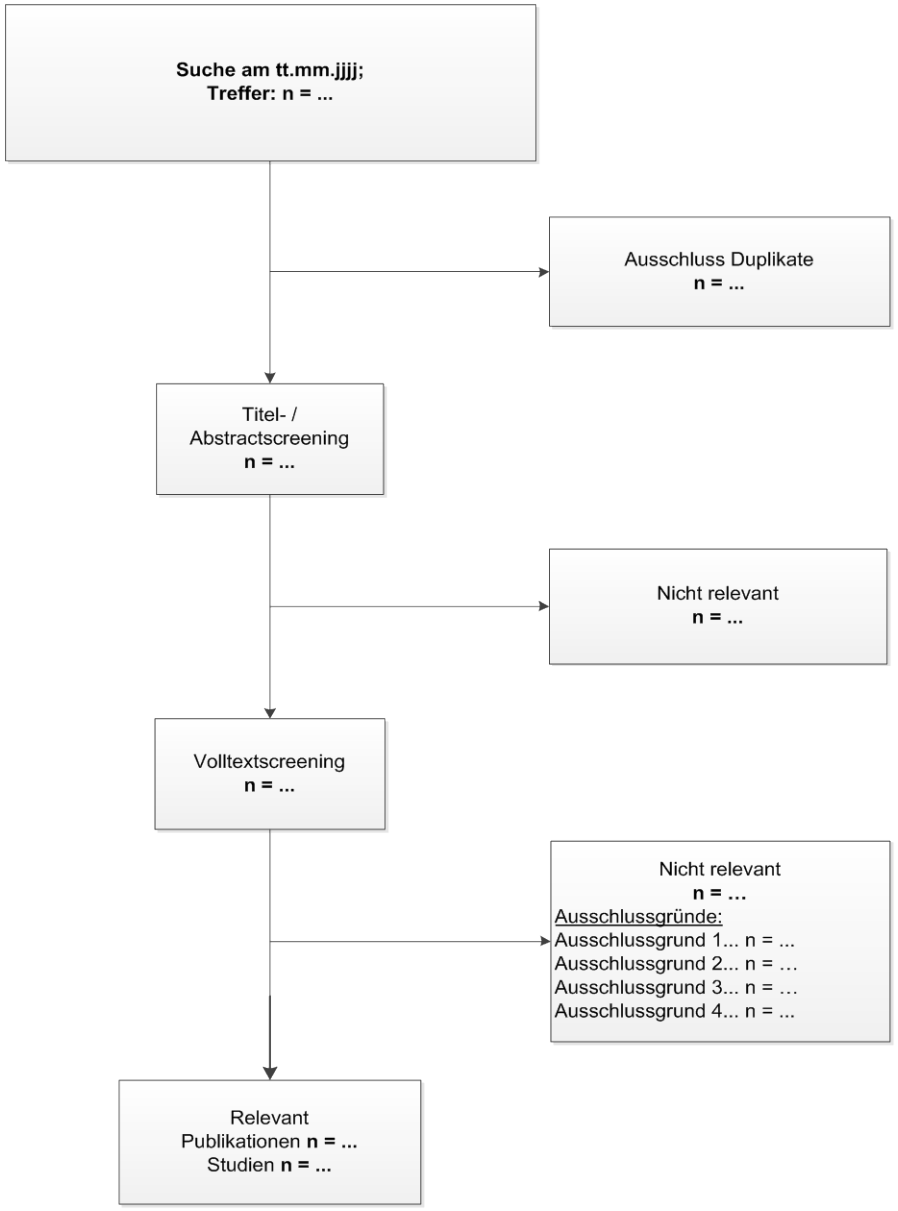
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



In der bibliographischen Recherche (CochraneLibrary, EMBASE und MEDLINE) wurden insgesamt 116 Literaturstellen identifiziert. Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer verblieben 108 Literaturstellen. Nach Erstselektion dieser Literaturstellen anhand der Titel und der Zusammenfassungen verblieben 21 Literaturstellen zur Bewertung im Volltext. Gemäß der Ein-/Ausschlusskriterien (Tabelle 4-1) wurde keine Publikation eingeschlossen. In Abbildung 4-1 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

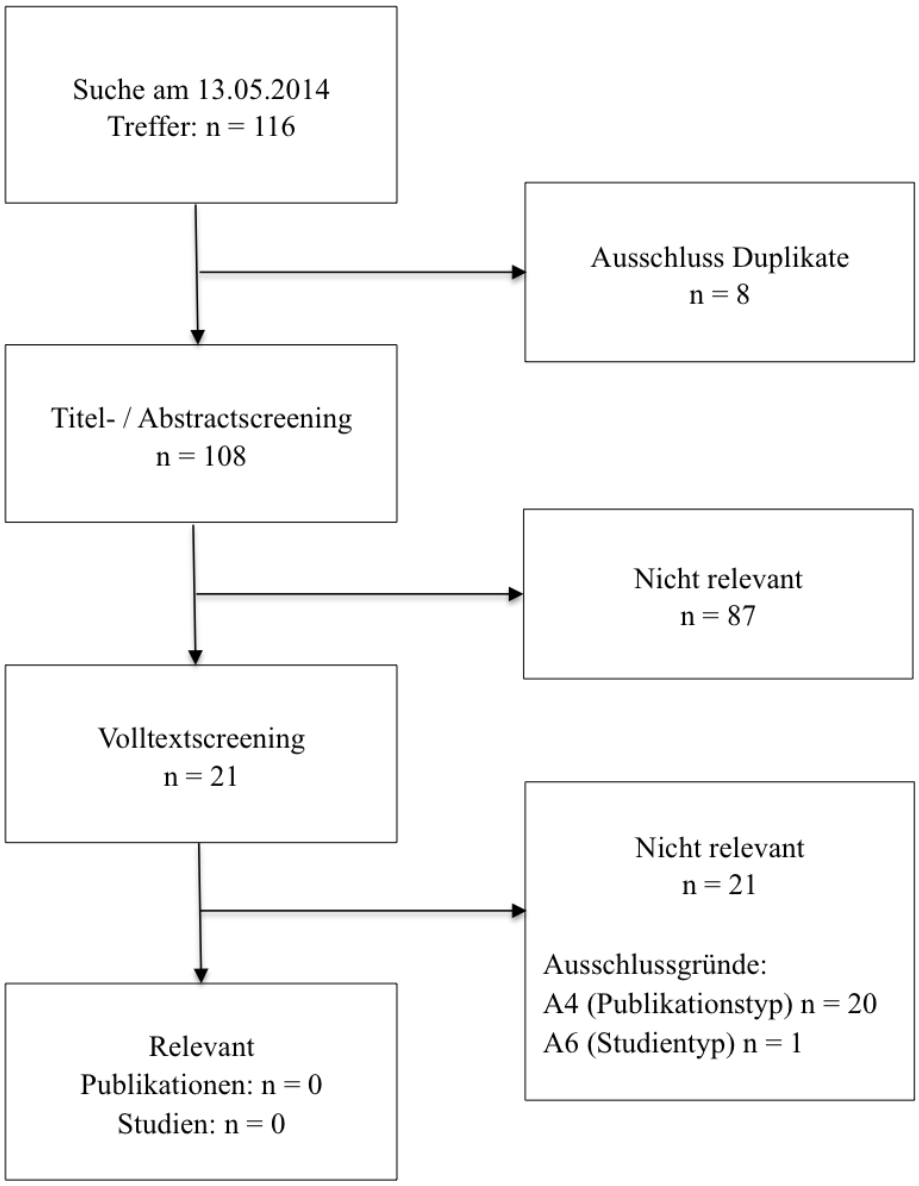


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) 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 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
XL184-301 (Phase 3)	clinicaltrials.gov (17)	ja	ja (18)	laufend
XL184-301 (Phase 3)	EU Clinical Trials register (19)	ja	ja (18)	laufend
XL184-301 (Phase 3)	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (20)	ja	ja (18)	laufend
XL184-301 (Phase 3)	Pharmnet.Bund (21)	ja	ja (18)	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Abkürzungen: EU: Europäische Union.

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.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 24.04.2014 durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist im Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben. Die detaillierte Suchstrategie und die Selektion der relevanten Treffer sind im Anhang 4-B und Anhang 4-D dokumentiert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
XL184-301	ja	ja	nein	ja (6)	ja (17, 19-21)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Abkürzungen: ggf.: gegebenenfalls, z. B.: zum Beispiel.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
XL184-301	RCT; doppelblind; multizentrisch; placebokontrolliert; 2:1 Randomisierung; Patienten, die Placebo erhielten, durften während der Progression der Krankheit nicht zu einer Cabozantinib-Behandlung wechseln; nach festgestellter Progression konnten die Patienten nach Entblindung auf eine adäquate andere Therapie aber nicht auf Cabozantinib. umgestellt werden	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines nicht reserzierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsen-karzinom, das messbar oder nicht messbar ist	Cabozantinib (n= 219) Placebo (n= 111)	Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; Einschätzung 4-wöchige Behandlungszyklen; alle 12 Wochen nach der Randomisierung radiologische Beurteilung des Tumors bis zu einer festgestellten Progression; Patienten verbleiben solange in der Studie, bis eine Progression festgestellt wird; 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedika-mentes findet eine Nachbeobachtung statt; alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedika-mentes werden Informationen, wie der Überlebensstatus	06/2008 – voraussichtlich 2014 Amerika, Frankreich, Belgien, Dänemark, Niederlande, Schweden, United Kingdom, Spanien, Kanada, Israel, Deutschland, Polen, Österreich, Italien, Griechenland, Indien, Portugal, Südkorea, Russland, Chile, Peru, Brasilien, Schweiz, Saudi Arabien	<u>Primärer Endpunkt:</u> progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS), Lebensqualität (MDASI), UE und SUE behandlungsbedingte UE und SUE, UE, die zu einer Dosisanpassung, Reduktion der Dosis oder Unterbrechung der Studienmedikation oder einem Abbruch der Studie führten. <u>Weitere Endpunkte:</u> objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), Stabilisierungsrate der Erkrankung (DSR), Dauer der Krankheitsstabilisatio

	im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst	n (DDS)) Weiterhin die beiden Surrogatendpunkte Calzitonin (CTN) und carzinogenisches Antigen (CEA).

Abkürzungen: CEA: Karzinogenisches Antigen, CTN: Calzitonin, DDS: Duration of disease stabilisation, DOR: Duartion of objective response, DSR: Disease stabilization rate, etc.: et cetera, ggf.: gegebenenfalls, MDASI: MD Anderson Symptom Inventory, n: Anzahl, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PFS: Progression free survival, RCT: Randomized Controlled Trial, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereigniss, z. B.: zum Beispiel.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Cabozantinib**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
XL184-301	140 mg Cabozantinib einmal täglich in Form von 25 mg- und 100 mg-Kapseln	Placebo einmal täglich in Form von 25 mg- und 100 mg- Kapseln	Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung fand eine Screening-Phase statt. Keine bestimmten Vorbehandlungen erfolgten und keine Run-in-Phase fand statt.

Abkürzungen: etc.: et cetera, ggf.: gegebenenfalls, mg.: Milligramm, z. B.: zum Beispiel.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	**Cabozantinib N = 219**	**Placebo N = 111**
Alter (in Jahren):		
Mittelwert (Standardabweichung)	54,4 (13,3)	53,8 (13,39)
Median (Min-Max)	55,0 (20-86)	55,0 (21-79)
Alter nach Kategorie (n (%))		
≤65 Jahre	172 (78,5)	86 (77,5)
≤45 Jahre	54 (24,7)	33 (29,7)
>45 bis ≤65 Jahre	118 (53,9)	53 (47,7)
> 65 Jahre	47 (21,5)	25 (22,5)
Geschlecht (n (%))		
Männer	151 (68,9)	70 (63,1)
Frauen	68 (31,1)	41 (36,9)
Ethnie (n (%))		
Kaukasisch	196 (89,5)	99 (89,2)
Farbig	2 (0,9)	1 (0,9)
Asiatisch	9 (4,1)	6 (5,4)
Andere	5 (2,3)	1 (0,9)
nicht erfasst	7 (3,2)	4 (3,6)
Raucherstatus (n (%))		
Nichtraucher	112 (51,1)	74 (66,7)
ehemaliger Raucher	85 (38,8)	34 (30,6)
Raucher	22 (10,0)	3 (2,7)
Gewicht (kg):		
Mittelwert (Standardabweichung)	72,97 (17,937)	74,77 (19,670)
Median (Min-Max)	71,45 (30,4-137,9)	73,20 (41,0-135,9)

Charakteristika	Cabozantinib N = 219	Placebo N = 111
Jahre seit Initialdiagnose eines MTC:		
Mittelwert (Standardabweichung)	5,88 (6,370)	7,27 (7,942)
Median (Min-Max)	3,59 (0,1-33,7)	4,41 (0,2-48,4)
Jahre seit Metastasierung:		
N	218	110
Mittelwert (Standardabweichung)	3,64 (4,740)	4,64 (5,867)
Median (Min-Max)	1,94 (0,0-33,7)	2,04 (0,0-29,2)
American Joint Commitee on Cancer (AJCC)-Status) (n (%))		
III	0	1 (0,9)
IVa	4 (1,8)	1 (0,9)
IVb	2 (0,9)	1 (0,9)
IVc	210 (95,9)	105 (94,6)
Unbekannt	3 (1,4)	3 (2,7)
Anzahl der betroffenen Organe (n (%))		
0 - 1	28 (12,8)	15 (13,5)
≥2	191 (87,2)	96 (86,5)
Vorangegangene Thyreoidektomie (n (%))	201 (91,8)	104 (93,7)
Vorangegangene Behandlung (n (%))		
Krebstherapie	37 (16,9)	23 (20,7)
Strahlentherapie	56 (25,6)	27 (24,3)
Krebs- + Strahlentherapie	48 (21,9)	25 (22,5)
keine Therapie	78 (35,6)	36 (32,4)
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregimens pro Patient		
N	85	48
Mittelwert (Standardabweichung)	1,7 (1,07)	1,9 (1,24)
Median (Min - Max)	1,0 (1 - 6)	1,0 (1 - 7)
vorangegangene systemische Behandlung für MTC (n (%))	81 (37,0)	47 (42,3)
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren (n(%))		
ja	44 (20,1)	24 (21,6)
nein	171 (78,1)	86 (77,5)
unbekannt	4 (1,8)	1 (0,9)

Abkürzungen: AJCC: American Joint Comitee on Cancer, etc.: et cetera, ggf.: gegebenenfalls, Max: Maximum, mg: Milligramm, Min: Minimum, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, N/n: Anzahl, z. B.: zum Beispiel.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Nutzenbewertung wird eine Studie herangezogen (6). Die XL184-301 Studie ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, die international an 90 Studienzentren durchgeführt wurde. Es wurden 330 erwachsene Patienten mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, welches progredient, nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert war, untersucht. Dabei wurden nur Patienten mit einer dokumentierten Tumorprogression in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation bildet aufgrund der genannten Einschlusskriterien insbesondere durch die dokumentierte Tumorprogression sehr genau die zu behandelnde Zielpopulation im klinischen Alltag ab. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Cabozantinib oder Placebo randomisiert. Dabei erfolgte die Randomisierung bei Studieneintritt stratifiziert nach Alter (≤65 Jahre bzw. >65 Jahre) und nach der vorherigen Einnahme eines Thyrosinkinase-Inhibitors (ja bzw. nein). Da für die im Rahmen der Studie rekrutierten Patienten keine spezifische Therapie zur Verfügung stand, erhielten die Patienten in der Kontrollgruppe eine BSC-Therapie, die den Versorgungsalltag in der Praxis dieser Patienten widerspiegelte.

In beiden Behandlungsarmen nahmen alle Patienten eine begleitende Medikation während der Studie ein. Wie in Tabelle 4-23 zu sehen ist, wurden die, begleitend zur Studienmedikation eingenommenen, Medikamente zur Behandlung einer großen Bandbreite von Erkrankungen und Symptomen eingesetzt. Am häufigsten wurden Schilddrüsenhormone eingenommen (92,5 % in der Cabozantinib-Gruppe und 93,6 % in der Placebo-Gruppe). Da die Patienten in der Cabozantinib-Gruppe deutlich länger behandelt wurden als die Patienten in der Placebo-Gruppe, sind die in Tabelle 4-23 dargestellten Anteile jedoch nicht aussagekräftig.

Tabelle 4-23: Übersicht über ausgewählte, begleitend zur Studienmedikation eingenommene Medikamente

Therapeutische Klasse	**Cabozantinib n (%)**	**Placebo n (%)**
Arzneimittel gegen Durchfall	133 (62,1)	43 (39,4)
Arzneimittel gegen Erbrechen	60 (28,0)	17 (15,6)
Antihypertensive Medikation	103 (48,1)	27 (24,8)
Biphosphonate	27 (12,6)	14 (12,8)
Calzium	111 (51,9)	38 (45,9)
Opiate gegen Schmerzen	101 (47,2)	40 (36,7)
Schilddrüsenhormone	198 (92,5)	102 (93,6)
Vitamin D und Analoga	98 (45,8)	40 (36,7)

Quelle: Studienbericht, Studie XL184-301, Tabelle 19 (6)

Abkürzungen: n: Anzahl.

Insgesamt wurden 330 Patienten randomisiert. 219 Patienten wurden der Behandlungsgruppe (Cabozantinib-Arm) und 111 der Kontrollgruppe (Placebo-Arm) zugeordnet (ITT Population). Die Safety Population betrug insgesamt 323 Patienten, davon 214 in der Behandlungsgruppe und 109 in der Kontrollgruppe. Die Per Protocol (PP) Population umfasste insgesamt 300 Patienten, die die Studie ohne schwere Protokollverletzungen beendet haben. Die Verteilung dieser Patienten auf Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe war 198 zu 102. Insgesamt haben in der Behandlungsgruppe 121 (56,5 %) Patienten die Therapie abgebrochen und 98 Patienten fortgeführt, während in der Kontrollgruppe 96 (86,5 %) Patienten die Therapie abgebrochen und 15 fortgeführt haben (Stand: 15. Juni 2011). Der Hauptgrund für den Therapieabbruch war jeweils ein, vom Prüfarzt festgestelltes, Fortschreiten der Erkrankung.

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

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

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

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wurde ebenfalls untersucht.

Weiterhin wurden die objektive Ansprechrate (ORR), Stabilisierungsrate der Erkrankung (DSR), Dauer der Krankheitsstabilisation (DDS), Dauer des objektiven Ansprechen (DOR) und die beiden Surrogatendpunkte Calzitonin (CTN) und karzinogenisches Antigen (CEA) erhoben.

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

lang nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes wurden Informationen zum Überlebensstatus im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst.

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

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

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden nach den folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, ECOG-Status, vorausgehende Antikrebsregime und Radiotherapie, Knochenmetastasen zur Baseline, die Form des MTC, den RET-Mutationsstatus, RET-Mutationsstatus und RET-M918T-Mutationsstatus (siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Subgruppen und ihre Ausprägungen in der XL184-301-Studie

Subgruppe	Ausprägung
Alter	≤45, >45- ≤65, >65 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier, nicht-Kaukasier
ECOG-PS	0, ≥1
Vorausgegangene Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie	Ja, nein, unbekannt
Geographische Region	Europa, Nordamerika, restliche Welt
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregimes[1]	0, 1, ≥2
Vorangegangene Radiotherapie	ja, nein
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC	ausschließlich Knochen, Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes, keine Knochenmetastasen
MTC-Unterform	hereditär, sporadisch, unbekannt/nein

Subgruppe	Ausprägung
RET-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt
RET-M918T-Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt

[1] Vorangegangene Antikrebsregimes umfassen eine systemische Behandlung und Chemoembolisation, aber keine Strahlentherapie.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC: Independent Radiology Review Comittee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde), MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET: Rearranged during Transfection.

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

Die Verteilung eines MTC bei Frauen und Männern wird in den Studien uneinheitlich wiedergegeben. Auch wenn es so erscheint, dass Frauen häufiger betroffen sind, überwiegt der Männeranteil im fortgeschrittenen Stadium eines MTC (22-25), da für diese die Prognose schlechter ausfällt. Auch in der Studie XL184-301 wie auch in der Studie von Vandetanib lag der Anteil an Männern höher als der von Frauen. Weiterhin waren in der Studie vorwiegend kaukasische Patienten eingeschlossen. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie XL184-301 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.2.2 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 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
XL184-301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als gering eingestuft, da es keine Hinweise auf mögliche verzerrende Sachverhalte gibt. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine verdeckte Zuteilung der Personen zu den beiden Behandlungsgruppen, eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamt-überleben	PFS	MDASI-THY, Frage 1-19	MDASI-THY, Frage 20-25	Für folgende Endpunkte wurde sowohl der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen mindestens ein UE aufgetreten ist, sowie die Zeit bis zum ersten UE erhoben: UE, UE Grad 3/4, SUE, UE, das zu einer Dosisanpassung führte, UE, das zu einem Studienabbruch führte, UE Grad 3/4 Diarrhö, UE Grad 3/4 PPE-Syndrom, UE Erschöpfung, UE Grad 3/4 Hypokalzämie, UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert, UE Grad 3/4 Asthenie, UE Grad 3/4 Hypertonie, UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert, UE Grad 3/4 Dyspnoe, SUE Pneumonien, SUE Hypokalzämie, SUE Schleimhautentzündung, SUE Dysphagie, SUE Dehydratation, SUE Hypertonie, SUE Lungenembolie
XL184-301	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, PFS: Progression free Survival, SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
XL184-301	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (15. Juni 2011 bzw. 15. Juni 2012) noch gelebt hatten. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde anhand folgender Formel berechnet: Dauer des OS = (Datum des Todes oder der Zensierung - Datum der Randomisierung) + 1. Es war vorgesehen, dass die primäre Analyse des Gesamtüberlebens stattfinden sollte, wenn 217 Todesfälle in der ITT-Population festgestellt wurden (Datenschnitt: 15. Juni 2011). Da jedoch die erforderliche Zahl an Todesfällen erst für 2014 erwartet wird, wurde am 15. Juni 2012 eine Zwischenanalyse durchgeführt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression für die Behandlungsgruppe als Haupteffekt geschätzt, stratifiziert nach Alter und vorheriger Einnahme von TKI. Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und der zugehörigen p-Werte, medianem Überleben und zugehöriger 95 % Konfidenzintervallen, sowie dem Anteil der Patienten ohne Ereignisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Details der *a priori* bzw. *post hoc* berücksichtigten Subgruppen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Ergebnisse aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Zusätzlich sind in diesem Abschnitt 4.3.1.3.1 die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). *Post hoc* Sensitivitätsanalysen: um den Effekt der anschließenden Krebstherapie und der Dosisreduzierung auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS 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
XL184-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als gering eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird ebenfalls als niedrig eingestuft, da der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

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

Analysen der ITT-Population

In Abbildung 4-2 ist die Kaplan-Meier Kurve zur Analyse des Gesamtüberlebens dargestellt. Im Anschluss daran folgen Tabellen mit einer ausführlichen Darstellung der Ergebnisse.

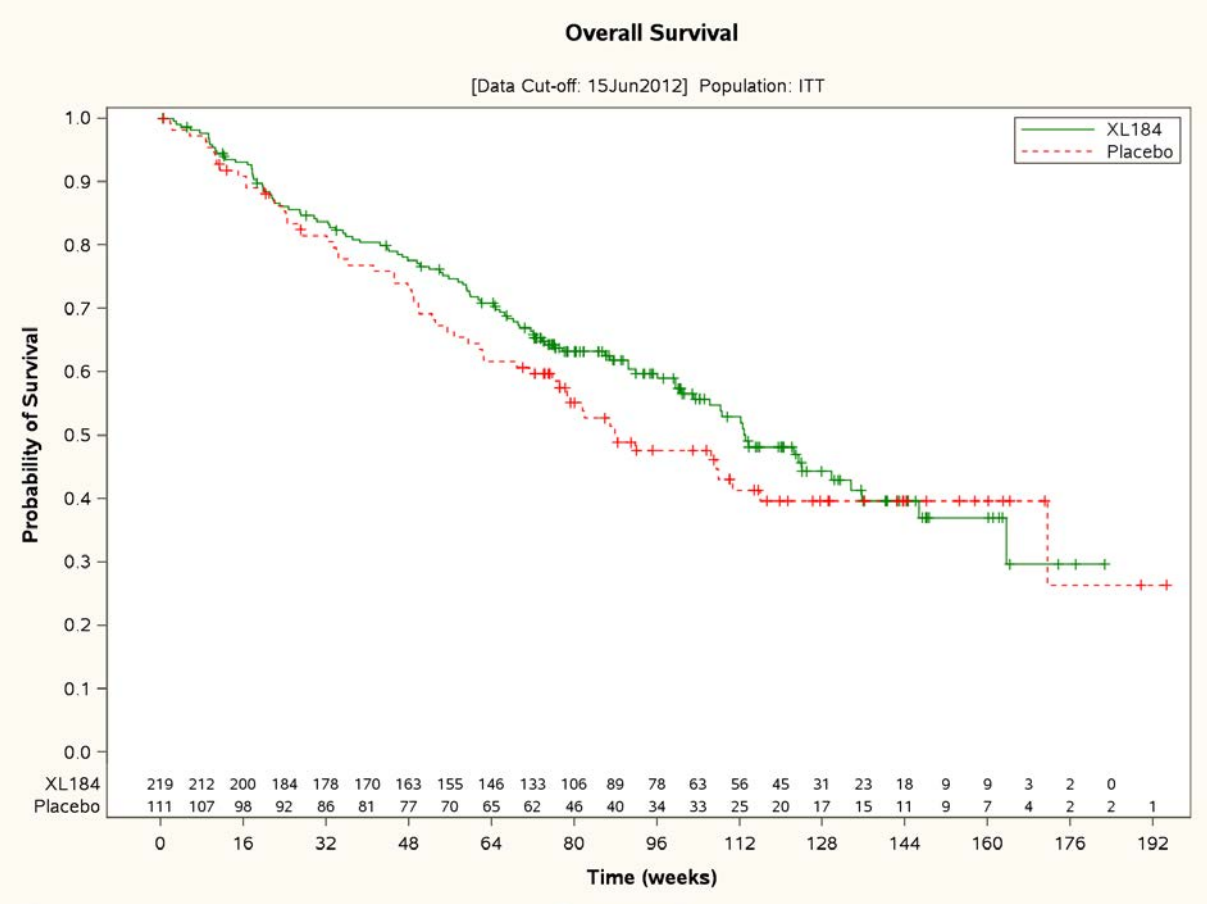


Abbildung 4-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (ITT)

Quelle: f2_km_os_2012.pdf

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben zu den Zeitpunkten 15. Juni 2011 und 15. Juni 2012 dargestellt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Daten-schnitte	**Cabozantinib (N=219)**			**Placebo (N=111)**				
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95 % KI) in Wochen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95 % KI) in Wochen**	**Logrank p-Wert [1]**	**Hazard Ratio (95%-KI) [1]**
15. Juni 2011								
	219	66	91,9	111	30	n. b.	0,9304	0,98
		(30,1)	(72,1; 124,0)		(27,0)	(62,3; n. b.)		(0,63; 1,52)
15. Juni 2012								
	219	103	113,1	111	59	88,4	0,2432	0,83
		(47,0)	(99,6; 133,6)		(53,2)	(71,3; 116,0)		(0,60; 1,14)

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_OS_sobi.pdf, t_survive_OS12_sobi.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar.

In der Zwischenauswertung mit dem Datenschnitt vom 15. Juni 2011 zeigt sich ein medianes Überleben von 91,9 Wochen in der Cabozantinib -Gruppe, während das mediane Überleben in der Placebo -Gruppe nicht bestimmt werden konnte. Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse 15. Juni 2012 gibt es einen numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit 113,1 Wochen im Vergleich zu 88,4 Wochen bei Placebo (HR (95 % KI) =0,83 (0,60; 1,14)).

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Die graphische Darstellung der Gesamtüberlebensanalyse von Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus bzw. ECOG-PS≥1 findet sich in den nachfolgenden Abbildungen.

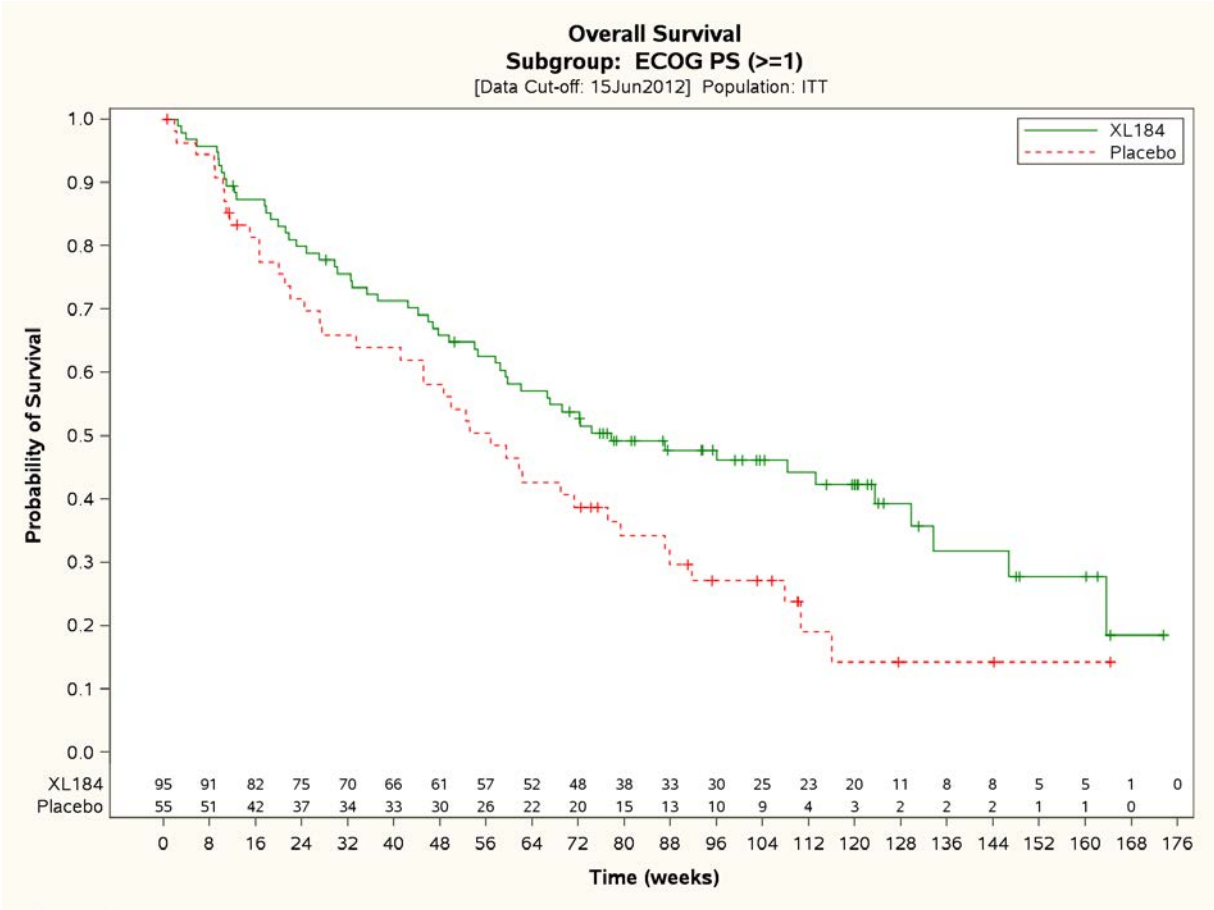


Abbildung 4-3: Gesamtüberleben bei Patienten mit einem ECOG-PS≥1

Quelle: f2_km_os_2012.pdf

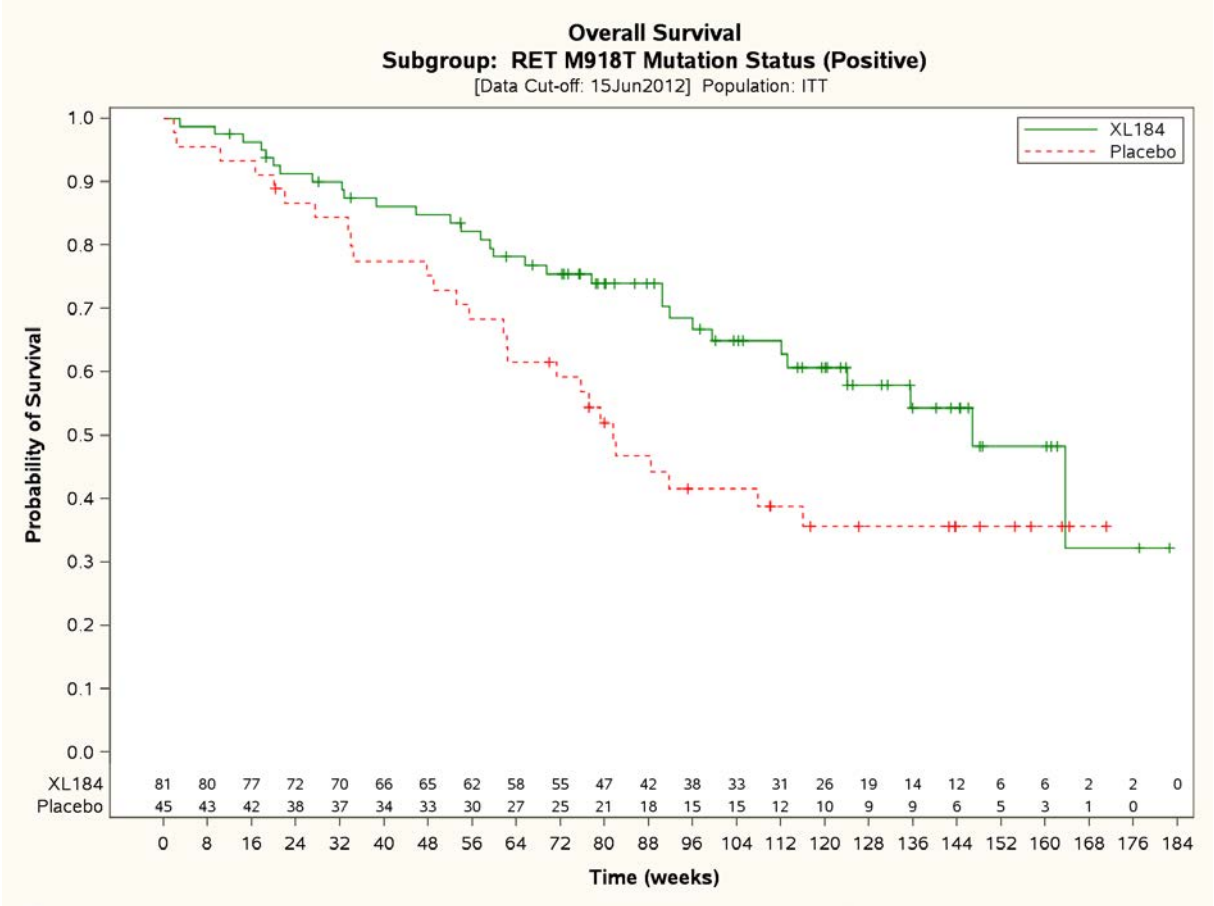


Abbildung 4-4: Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus
Quelle: f2_km_os_2012.pdf

Zum Zeitpunkt 15. Juni 2011 zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die zwei Faktoren: ECOG-PS (=0; ≥1) und MDASI-THY-Symptomsscores beim Studienbeginn (hoch oder niedrig) im Gesamtüberleben. In der Analyse zum Zeitpunkt 15. Juni 2012 ist der Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die MDASI-THY-Symptomsscores beim Studienbeginn nicht mehr zu beobachten. Somit zeigt sich ein heterogenes Bild für die Subgruppierung nach MDASI-THY Symptomscores, sodass diese Subgruppen nicht weiter verfolgt werden. Für die potentiellen Effektmodifikatoren ECOG-PS und RET-M918T-Mutationsstatus zeigen sich dagegen p-Werte für die Interaktionstests von 0,035 und 0,144.

Im Weiteren werden lediglich die Ergebnisse zum Zeitpunkt 15. Juni 2012 berücksichtigt, da dieser Datenschnitt deutlich mehr Ereignisse umfasst und daher als valider und aussagekräftiger angesehen wird. Zu diesem Zeitpunkt zeigen die Analysen der Subgruppen ECOG-PS≥1 (HR: 0,63 [95 %-KI: 0,42; 0,95]) und RET-M918T-Mutation (positiver RET M918-Mutationsstatus) (HR: 0,57 [95 %-KI: 0,34; 0,96]) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.

Die Subgruppen ECOG-PS = 0, negativer sowie unbekannter RET M918 T-Mutationsstatus zeigen dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-30: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitpunkt 15. Juni 2012

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
ECOG-PS (Zeitpunkt 15. Juni 2012)									
									0,035
0	123	46	124,0	56	19	171,6	0,3836	1,27	
		(37,4%)	(106,1;n. b.)		(33,9%)	(106,4;n. b.)		(0,74;2,17)	
≥1	95	56	77,7	55	40	56,7	0,0245	0,63	
		(58,9%)	(58,4;129,7)		(72,7%)	(33,4;77,1)		(0,42;0,95)	
RET-M918T-Mutationsstatus (Zeitpunkt 15. Juni 2012)									
									0,144
Positiv	81	31	146,7	45	27	81,6	0,0306	0,57	
		(38,3%)	(112,1;n. b.)		(60,0%)	(62,3;n. b.)		(0,4;0,96)	
Negativ	75	44	99,6	32	18	107,6	0,4641	1,23	
		(58,7%)	(64,6;122,4)		(56,3%)	(48,6;n. b.)		(0,70;2,16)	
Unbekannt	63	28	108,6	34	14	106,4	0,8905	0,96	
		(44,4%)	(74,3;n. b.)		(41,2%)	(50,0;n. b.)		(0,50;1,82)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell, p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert, Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein); ECOG-PS wurde abweichend bei n=218 Patienten erhoben.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Radiology Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ; Pos: Positiv; RET: Rearranged During Transfection; RAS: Rat sarcoma; tx: Behandlung; Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt OS wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum OS für Juni 2011 ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu OS zum Datenschnitt Juni 2011 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	219	66	91,9	111	30	NE	0,8048	1,06	
		(30,1%)	(72,1;124,0)		(27,0%)	(62,3;NE)		(0,69;1,63)	
							0,9304	0,98	
								(0,63;1,52)	
Anschließende Krebstherapie									
									0,470
Keiner	179	45	99,6	63	19	75,7	0,1005	0,64	
		(25,1%)	(87,0;NE)		(30,2%)	(47,7;NE)		(0,37;1,10)	
Ja	40	21	72,1	48	11	NE	0,0370	2,14	
		(52,5%)	(44,1;124,0)		(22,9%)	(62,3;NE)		(1,03;4,44)	
Patienten mit Dosisreduzierung									

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
									0,347
Ja	169	42	99,6	10	5	75,7	0,1155	0,48	
		(24,9%)	(90,4;NE)		(50,0%)	(2,3;NE)		(0,19;1,22)	
Nein	45	23	44,1	99	25	NE	0,0015	2,44	
		(51,1%)	(21,7;124,0)		(25,3%)	(62,3;NE)		(1,38;4,31)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,487
Keine	45	23	44,1	99	25	NE	0,0015	2,44	
		(51,1%)	(21,7;124,0)		(25,3%)	(62,3;NE)		(1,38;4,31)	
Eine	79	26	87,0	9	5	49,0	0,3921	0,66	
		(32,9%)	(58,4;123,4)		(55,6%)	(2,3;NE)		(0,25;1,73)	
Zwei	90	16	NE	1	0	NE	0,7239	454E3	
		(17,8%)	(91,9;NE)			(NE;NE)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,324
Keine	45	23	44,1	99	25	NE	0,0015	2,44	
		(51,1%)	(21,7;124,0)		(25,3%)	(62,3;NE)		(1,38;4,31)	
<21 Tage	21	4	NE	2	1	NE	0,0524	0,13	
		(19,0%)	(55,7;NE)		(50,0%)	(2,3;NE)		(0,01;1,47)	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
>= 21 Tage	148	38	99,6	8	4	75,7	0,3160	0,59	
		(25,7%)	(87,0;NE)		(50,0%)	(27,1;NE)		(0,21;1,67)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; ≥ 66) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: *t_survive_OS_sobi.pdf*.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: Nicht berechnet, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt OS wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum OS für Juni 2012 ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu OS zum Datenschnitt Juni 2012 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	219	103	113,1	111	59	88,4	0,2993	0,84	
		(47,0%)	(99,6;133,6)		(53,2%)	(71,3;116,0)		(0,61;1,16)	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
							0,2432	0,83	
								(0,60;1,14)	
Anschließende Krebstherapie									
									0,002
Keiner	179	73	133,6	63	34	75,7	0,0133	0,60	
		(40,8%)	(108,6;NE)		(54,0%)	(48,6;NE)		(0,40;0,90)	
Ja	40	30	90,4	48	25	107,6	0,0391	1,74	
		(75,0%)	(44,1;112,6)		(52,1%)	(79,3;NE)		(1,02;2,96)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,000
Ja	169	69	133,6	10	9	48,8	0,0002	0,29	
		(40,8%)	(112,6;NE)		(90,0%)	(2,3;75,7)		(0,14;0,59)	
Nein	45	31	52,0	99	50	91,7	0,0019	2,02	
		(68,9%)	(21,7;99,6)		(50,5%)	(78,6;NE)		(1,28;3,18)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,000
Keine	45	31	52,0	99	50	91,7	0,0019	2,02	
		(68,9%)	(21,7;99,6)		(50,5%)	(78,6;NE)		(1,28;3,18)	
Eine	79	41	90,4	9	8	48,6	0,0429	0,46	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(51,9%)	(69,4;146,7)		(88,9%)	(2,3;116,0)		(0,22;0,99)	
Zwei	90	28	163,6	1	1	53,1	0,0058	0,10	
		(31,1%)	(129,7;NE)		(100,0%)	(NE;NE)		(0,01;0,76)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,000
Keine	45	31	52,0	99	50	91,7	0,0019	2,02	
		(68,9%)	(21,7;99,6)		(50,5%)	(78,6;NE)		(1,28;3,18)	
<21 Tage	21	5	NE	2	2	25,4	0,0011	0,09	
		(23,8%)	(NE;NE)		(100,0%)	(2,3;48,6)		(0,01;0,55)	
>= 21 Tage	148	64	129,7	8	7	51,1	0,0097	0,37	
		(43,2%)	(108,3;NE)		(87,5%)	(24,4;116,0)		(0,17;0,81)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; ≥ 66) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: *t_survive_OS_sobi12.pdf.*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: Nicht berechnet, tx: Behandlung.

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

In die Bewertung wurde nur die Studie XL 184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht

durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
XL184-301	Das Therapieziel „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist definiert als die Zeit (in Wochen) von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression. Datenschnitt war das Auftreten des 138. Ereignisses. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) Kriterien durch das verblindete, unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC). Die primäre Analyse des PFS wurde mit Patienten der ITT-Population durchgeführt. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen Alter (≤65 Jahre versus > 65 Jahre) und vorherige Einnahme eines Thyrosinkinaseinhibitors (TKI) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden. Für alle Patienten wurden die Tumoren routinemäßig in den Prüfzentren beurteilt: - Zum Screening wurden die Tumoren durch ein Knochenszintigramm, MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomen anhand mRECIST beurteilt. Lebermetastasen konnten anhand eines Dreiphasen-CT beurteilt werden, wenn ein MRT nicht möglich war. Wurden Läsionen im Knochen-Scan gesehen oder vermutet, wurden eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der entsprechenden Region der Läsion angefertigt. - Nach der Randomisierung wurden alle bekannten Tumor-Läsionen beurteilt. Tumore wurden anhand MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomen alle 12 Wochen (±5 Tage) nach Randomisierung und bis zur Progression der Erkrankung bestimmt und per mRECIST beurteilt. - Fanden sich Knochen-Läsionen beim Screening oder zur Baseline, wurde eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der Knochen-Läsion(en) alle 12 Wochen (±5 Tage) bis zur Progression der Erkrankung gemäß mRECIST angefertigt. Knochen Scans wurden, wenn klinisch indiziert (z. B. Verdacht auf neue Metastasen), nur zur Follow-up Untersuchung durchgeführt. Zur Beurteilung von Läsionen zum Screening und nach der Randomisierung wurden die gleichen radiologischen Methoden angewandt. Eine Zusammenfassung der Radiotherapie, die vor der Screening-Untersuchung stattfand, wurde dem IRC zum Zeitpunkt des Screenings übergeben. Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt der Tumor-Beurteilung alle zur Verfügung stehenden klinischen Informationen wie z. B. Frakturen/Traumata, Infektionen, Zytologie und Pathologie, die einen Einfluss auf die Interpretation der radiographischen Bilder haben können, dokumentiert. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zu PFS wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Details der *a priori* bzw.

	post hoc berücksichtigten Subgruppen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Ergebnisse aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Zusätzlich sind in diesem Abschnitt 4.3.1.3.1.2 die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). *Post hoc* Sensitivitätsanalysen: um den Effekt der Dosisreduzierung auf das PFS zu untersuchen, wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Abkürzungen: RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, IRC: Independent Review Committee, PFS: Progression free survival, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, MRT: Magnetresonanztomographie, CT: Computertomographie.

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
XL184-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt PFS als gering eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird ebenfalls als niedrig eingestuft, da die Krankheitsprogression anhand der validierten RECIST Kriterien eingeschätzt wurde.

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

Ergebnisse der ITT Population

In Tabelle 4-35 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Hauptanalyse für progressionsfreies Überleben (ITT)

Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)				
n	**Ereignisse (%)**	**Median (95 % KI) in Wochen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95 % KI) in Wochen**	**Logrank p-Wert [1]**	**Hazard Ratio (95%-KI) [1]**
219	79	48,6	111	60	17,4	<0,0001	0,28
	(36,1)	(36,6; 59,7)		(54,1)	(12,9; 23,6)		(0,19; 0,40)

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_OS_sobi.pdf, t_survive_OS12_sobi.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Progressionsfreier Krankheitsverlauf über die Zeit), Datenschnittpunkt April 2011

XL184-301	**Cabozantinib (N=219) Patienten in % ohne Progression**	**Placebo (N=111) Patienten in % ohne Progression**	**Zeit in Monaten**
	86,0	57,0	3
	70,1	26,4	6
	58,7	14,4	9
	47,3	7,2	12
Patienten ohne Progression in Prozent nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. Basierend auf Daten des 138. und 139. Event			

Quelle: CSR ((6)).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für PFS aus RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln (Progressionsstatus nach Ereignistyp), Datenschnittpunkt April 2011

XL184-301			**Anzahl Patienten**		
	Progressionsstatus	**Ereignistyp**	**Cabozantinib (N = 219)**	**Placebo (N = 111)**	**Total (N = 330)**
	Progression	Gesamt	79 (36,1)	60 (54,1)	139
		Progression	58 (26,5)	50 (45,0)	108
		Tod	21 (9,6)	10 (9,0)	31

Quellen:CSR ((6)).

Ein Anteil von 36,1 % (n = 79) in der Cabozantinib-Gruppe erlitt ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod). In der Placebo-Gruppe waren es 54,1 % (n = 60).

Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der Cabozantinib-Gruppe 48,6 Wochen (11,2 Monate) und in der Placebo-Gruppe 17,4 Wochen (4,0 Monate). Zwischen der

Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 31,2 Wochen (7,2 Monate). Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Vorteil mit einer HR von 0,28 (95% KI: 0,19; 0,40; p<0,0001) und damit eine Risiko Reduktion (RR) von 72 % für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-36 zeigt, dass der Anteil an Progressionsfreien Patienten in der Cabozantinib-Gruppe zu jedem Zeitpunkt höher war, als in der Placebo-Gruppe. Zu Monat 6 waren 70,1 % der Cabozantinib-Gruppe progressionsfrei, während es in der Placebo-Gruppe 26,4 % waren. Ein Anteil von 47,3 % in der Cabozantinib-Gruppe und 7,2 % in der Placebo-Gruppe war zu Monat 12 progressionsfrei.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,696
0	123	38	59,7	56	28	23,9	<0,0001	0,26	
		(30,9%)	(47,6;60,7)		(50,0%)	(13,0;34,0)		(0,16;0,44)	
≥1	95	41	47,1	55	32	12,9	<0,0001	0,36	
		(43,2%)	(24,7;58,4)		(58,2%)	(12,1;20,0)		(0,22;0,59)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,005
Positiv	81	23	60,6	45	29	17,4	<0,0001	0,15	
		(28,4%)	(48,0;96,0)		(64,4%)	(12,6;24,0)		(0,08;0,28)	
Negativ	75	38	24,7	32	15	23,6	0,1875	0,67	
		(50,7%)	(23,4;47,1)		(46,9%)	(12,4;24,6)		(0,37;1,23)	
Unbekannt	63	18	48,7	34	16	12,4	0,0002	0,27	
		(28,6%)	(34,6;60,7)		(47,1%)	(12,1;37,0)		(0,13;0,56)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell, p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert, Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein); ECOG-PS wurde abweichend bei n=218 Patienten erhoben.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Radiology Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ; Pos: Positiv; RET: Rearranged During Transfection; RAS: Rat sarcoma; tx: Behandlung; Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt PFS wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung und bezüglich des Zeitpunkts der festgestellten radiographischen Progression anhand der Safety Population gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Dosisreduzierung

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥21 Tage) für progressionsfreies Überleben ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für progressionsfreies Überleben (SP)

	Cabozantinib (N=214)			**Placebo (N=109)**					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Wochen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Wochen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,516
Ja	169	59	55,7	10	5	27,1	0,0425	0,40	
		(34,9%)	(47,6;60,4)		(50,0%)	(11,4;59,7)		(0,16;1,01)	
Nein	45	20	24,6	99	55	15,3	0,1080	0,66	
		(44,4%)	(12,3;47,1)		(55,6%)	(12,6;23,4)		(0,39;1,11)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,965
Keine	45	20	24,6	99	55	15,3	0,1080	0,66	
		(44,4%)	(12,3;47,1)		(55,6%)	(12,6;23,4)		(0,39;1,11)	
Eine	79	32	47,7	9	5	27,1	0,1879	0,53	
		(40,5%)	(32,4;58,4)		(55,6%)	(11,4;59,7)		(0,21;1,38)	
Zwei	90	27	59,9	1	0	n. b.	0,6837	456E3	
		(30,0%)	(48,0;72,6)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,728
Keine	45	20	24,6	99	55	15,3	0,1080	0,66	
		(44,4%)	(12,3;47,1)		(55,6%)	(12,6;23,4)		(0,39;1,11)	
<21 Tage	21	7	36,6	2	0	n. b.	0,6411	366E4	

	Cabozantinib (N=214)			**Placebo (N=109)**					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Wochen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Wochen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
		(33,3%)	(12,4;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥ 21 Tage	148	52	58,4	8	5	27,1	0,0269	0,37	
		(35,1%)	(47,6;60,6)		(62,5%)	(11,4;59,7)		(0,15;0,93)	

Zeitpunkt der festgestellten radiographischen Progression

Die PFS2 Sensitivitätsanalyse diente zu Korrektur eines möglichen Bestimmungsbias zwischen den Behandlungsarmen in den Follow-up Untersuchungen. Dabei wurde das Datum für die Beurteilung der radiographischen Progression durch das IRC als der geplanter Termin zur Beurteilung des Tumors oder der nächste geplante Termin (für den Fall, dass die eigentliche Tumor-Beurteilung zwischen den beiden geplanten Terminen stattfand) definiert, anstatt des Datums an dem die Progression dokumentiert wurde.

Die PFS3 Analyse basiert auf der durch den Prüfarzt festgestellten radiographischen Progression. In der PFS4 Analyse wurde als Ereignis das Ereignis definiert, welches eher auftrat: durch den Prüfarzt festgestellte radiographische Progression, Tod aufgrund jeglicher Ursache, klinische Verschlechterung und der Beginn einer anschließenden Antikrebs-Therapie.

Tabelle 4-40 zeigt die Ergebnisse der Primär- und Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS. Dargestellt sind die Ereignisse, die mediane Dauer bis zum Ereignis und HR und deren 95%-KI.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Zeitpunkt der festgestellten radiographischen Progression für progressionsfreies Überleben (ITT)

Studie	**Cabozantinib**		**Placebo**				
XL184-301	**N=219**		**N=111**				
	Ereignisse n (%)	**mediane Dauer (Wochen)**	**Ereignisse n (%)**	**mediane Dauer (Wochen)**	**HR**	**95%-KI**	**p-Wert**
PFS1[1]	79 (36,1)	48,6	60 (54,1)	17,4	0,28	0,19; 0,40	<0,0001
PFS2[2]	79 (36,1)	48,1	60 (54,1)	23,4	0,29	0,20; 0,42	<0,0001
PFS3[3]	70 (32,0)	59,9	66 (59,5)	13,3	0,29	0,21; 0,42	<0,0001
PFS4[4]	84 (38,4)	48,6	80 (72,1)	12,9	0,32	0,23; 0,43	<0,0001

KI=Konfidenzintervall; PFS= Progressionsfreies Überleben; HR= Hazard Ratio

[1]Primäre Analyse: frühzeitiger Tod oder radiographische Progression bestimmt durch das IRC

[2]PFS 2 Analyse: Datum der radiographischen Progression bestimmt durch das ICR als der geplante Tumor-Beurteilungstermin anstatt des Datums an dem die Progression dokumentiert wurde

[3]PFS3: Progression basierend auf der Beurteilung der radiographischen Progression durch den Prüfarzt; klinische Verschlechterung wurde nicht als Progression bewertet

[4]PFS4: Als Ereignis wurde das eher auftretende gewertet: durch den Prüfarzt beurteilte radiographische Progression, klinische Verschlechterung und der Beginn einer anschließenden systemischen Antikrebs-Therapie.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen nur geringe Unterschiede. Die Punktschätzer und Hazard Ratios dieser Sensitivitätsanalysen variierten in einem begrenzten Rahmen (0,28-0,32) und weisen alle auf einen signifikanten Nutzen bezüglich der Dauer des PFS zugunsten

der zusätzlichen Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo hin. Damit zeigt die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse aus der Primäranalyse.

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

In die Bewertung wurde nur die Studie XL 184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 MDASI-THY Morbidität– RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von MDASI

Studie	Operationalisierung
XL184-301	Das MDASI Schilddrüsen Modul (MDASI-THY) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten (“Patient reported Outcome “). Mit diesem Instrument beurteilt der Patient die Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben. Der MDASI-THY besteht aus zwei Teilen. Beim ersten Teil wird der Schweregrad von 19 Symptomen abgefragt. Davon beziehen sich 13 Fragen auf allgemeine Symptome bei Patienten mit Krebserkrankungen. Sechs Fragen sind spezifisch für Schilddrüsenkrebs. Der Schweregrad der Symptome wird eingeschätzt auf einer Skala von 0 (Symptom ist nicht aufgetreten) bis 10 (Symptom war in der schlimmsten vorstellbaren Ausprägung vorhanden). Der zweite Teil besteht aus sechs Fragen zur Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient durch die Symptome in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet. Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline Angaben wurden für folgende Subskalen des MDASI-THY berichtet: - Mittelwert der primären Symptome Diarrhö, Fatigue, Schlafstörungen, Leid und Einschränkungen im Erinnerungsvermögen - Mittelwert aller 19 Symptom-ITEMs - Mittelwert für die Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten (6 ITEMs) Die Befragung erfolgte bei der Erstuntersuchung and alle 12 Wochen (±5 Tagen) seit Randomisierung bis zur Krankheitsprogression. Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 Prozent der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert. Die Auswertungen wurden auf Grundlage der mITT-Population durchgeführt. Bei der Analyse wurden nur beantwortete Fragen berücksichtigt. Da einige Patienten nicht alle Fragen beantwortet haben, variiert die Größe der mITT-Population.

	Sugruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zu MDASI-THY Morbidität wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Details der *a priori* bzw. *post hoc* berücksichtigten Subgruppen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Ergebnisse aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Zusätzlich sind in diesem Abschnitt 4.3.1.3.1.3 die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). *Post hoc* Sensitivitätsanalysen: um den Effekt der Dosisreduzierung auf die Ergebnisse des MDASI-THY-Fragebogens zu untersuchen, wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese werden der Vollständigkeit halber dargestellt, sind jedoch nicht aussagekräftig.

Quelle: (11).
Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module, ITT: Intention to treat

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI 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
XL184-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY für Morbidität erfolgte auf Basis der modifizierten ITT (mITT) Population, d. h. nur auf Basis der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MDASI-THY Morbidität als hoch eingestuft.

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

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für die signifikanten Subgruppen RET-M918T-Mutationsstatus und ECOG-PS für die MDASI-THY-Items, welche sich auf die Morbidität beziehen (Item 1 bis 19) dargestellt. Diese Subgruppen weisen für den Endpunkt Gesamüberleben mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$) auf. Eine Aufstellung sämtlicher Subgruppen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 hinterlegt.

Beim Endpunkt Kurzatmigkeit ist in Woche 24 eine statistisch signifikante tx*Subgruppeninteraktion sowie ein statistisch signifikanter Effektmodifikator zugunsten von Cabozantinib für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zu erkennen (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,1415; Unterschiede in der Effektstärke=-0,99 (95 % KI [-1,58;-0,40])). Für den gleichen Endpunkt besteht in Woche 12 für die Subpopulation mit

ECOG-PS=0 ein Hinweis auf eine statistisch signifikante Verbesserung (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,1257; Unterschiede in der Effektstärke=-0,16 (95 % KI [-0,49;0,17])).

In Woche 12 ist für den Endpunkt Herzrasen ein Hinweis auf eine Verbesserung durch Cabozantinib zu erkennen. Für die Population mit ECOG-PS≥1 ist der Effektmodifikator statistisch signifikant (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,1439; Unterschiede in der Effektstärke=-0,81 (95 % KI [-1,28;-0,35])), für die Population mit ECOG-PS=0 (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,1439; Unterschiede in der Effektstärke=-0,28 (95 % KI [-0,67;0,12])), jedoch nicht.

Für Woche 12 wurden beim Item Mundtrockenheit eine statistisch signifikante Veränderung sowie statistisch signifikante Effektmodifikatoren (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,0043; Unterschiede in der Effektstärke=0,99 (95 % KI [0,61;1,38])) festgestellt. Gleiches gilt für den Endpunkt Appetitlosigkeit (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,0980; Unterschiede in der Effektstärke=1,13 (95 % KI [0,67;1,60]))

Der Endpunkt Kurzatmigkeit zeigt für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zwar einen Hinweis auf einen signifikante Interaktionsterme, die Unterschiede in den Effektmodifikatoren bestehen zugunsten von Cabozantinib, sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Endpunkte Schläfrigkeit, Gefühl von Traurigkeit, Erbrechen zeigen für Patienten mit ECOG-PS=0 ebenfalls statistisch signifikante Interaktionsterme, die Effektmodifikatoren sind jedoch nicht signifikant. Die restlichen Items zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

1. Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. Oncology. 2009;76(1):59-68. Epub 2008/12/05.

1. Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. Oncology. 2009;76(1):59-68. Epub 2008/12/05.

Frage 1: Schmerzen

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schmerzen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	174	155	101	82	76		
	2,49	3,76	1,34	2,44	2,99	0,87		
	(2,63)	(2,99)	(0,88;1,79)	(2,73)	(2,90)	(0,28;1,46)	0,18	
			0,50			0,33	(-0,11;0,46)	
			<0,0001			0,0045	0,2288	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q1*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schmerzen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	120	101	33	31		
	2,49	3,00	0,94	2,44	2,12	0,97		
	(2,63)	(2,98)	(0,40;1,49)	(2,73)	(2,27)	(0,27;1,67)	-0,01	
			0,35			0,36	(-0,43;0,41)	
			0,0009			0,0083	0,9636	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q1*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schmerzen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,6332
0	112	105	97	53	48	45		
	2,18	3,56	1,58	1,55	2,35	0,98		
	(2,53)	(2,92)	(1,07;2,09)	(2,28)	(2,72)	(0,28;1,68)	0,24	
			0,64			0,40	(-0,12;0,60)	
			<0,0001			0,0073	0,1817	
≥1	83	69	58	48	34	31		
	2,90	4,06	0,93	3,42	3,88	0,71		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,72)	(3,10)	(0,07;1,79)	(2,86)	(2,93)	(-0,37;1,79)	0,08	
			0,34			0,26	(-0,43;0,59)	
			0,0349			0,1899	0,7544	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8976
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,03	3,31	1,40	2,49	3,16	0,93		
	(2,29)	(2,92)	(0,66;2,14)	(2,88)	(2,91)	(-0,14;2,01)	0,19	
			0,56			0,37	(-0,33;0,70)	
			0,0004			0,0871	0,4712	
Negativ	68	63	57	30	27	26		
	3,00	3,94	1,12	2,10	2,56	0,85		
	(2,74)	(2,97)	(0,33;1,91)	(2,73)	(2,85)	(-0,23;1,92)	0,10	
			0,41			0,31	(-0,40;0,60)	
			0,0061			0,1178	0,6863	
Unbekannt	52	46	38	30	23	21		
	2,48	4,15	1,55	2,70	3,26	0,81		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,86)	(3,11)	(0,69;2,42)	(2,56)	(3,00)	(-0,20;1,82)	0,27	
			0,56			0,29	(-0,22;0,76)	
			0,0009			0,1114	0,2792	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q1*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schmerzen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,8359
0	112	79	71	53	21	21		
	2,18	2,71	1,00	1,55	1,71	1,10		
	(2,53)	(2,97)	(0,31;1,69)	(2,28)	(2,22)	(0,20;1,99)	-0,04	
			0,41			0,45	(-0,59;0,51)	
			0,0053			0,0193	0,8892	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,90	3,40	0,86	3,42	2,83	0,70		
	(2,72)	(2,96)	(-0,06;1,77)	(2,86)	(2,29)	(-0,61;2,01)	0,06	
			0,31			0,25	(-0,70;0,81)	
			0,0654			0,2569	0,8809	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8626

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,03	2,60	1,10	2,49	1,64	1,38		
	(2,29)	(2,52)	(0,30;1,91)	(2,88)	(2,34)	(0,16;2,61)	-0,11	
			0,44			0,55	(-0,77;0,55)	
			0,0083			0,0296	0,7353	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	3,00	3,51	0,85	2,10	1,92	0,91		
	(2,74)	(3,27)	(-0,32;2,02)	(2,73)	(1,98)	(-0,51;2,33)	-0,02	
			0,31			0,33	(-0,87;0,83)	
			0,1502			0,1852	0,9596	
Unbekannt	52	38	32	30	7	7		
	2,48	2,95	0,81	2,70	3,43	0,29		
	(2,86)	(3,19)	(-0,10;1,73)	(2,56)	(2,44)	(-0,87;1,45)	0,19	
			0,29			0,10	(-0,54;0,92)	
			0,0793			0,5686	0,5979	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen

den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q1*
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Schmerzen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schmerzen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schmerzen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1340
Ja	152	149	135	10	6	6		
	2,18	3,69	1,45	3,10	3,17	-0,17		
	(2,56)	(3,01)	(0,97; 1,94)	(4,07)	(3,19)	(-3,09; 2,76)	0,61	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,54			-0,06	(-0,27; 1,48)	
			<0,0001			0,8893	0,1751	
Nein	39	25	20	90	76	70		
	3,54	4,16	0,55	2,37	2,97	0,96		
	(2,45)	(2,90)	(-0,75; 1,85)	(2,58)	(2,89)	(0,34; 1,57)	-0,16	
			0,22			0,38	(-0,68; 0,36)	
			0,3875			0,0026	0,5408	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,4838
Keine	39	25	20	90	76	70		
	3,54	4,16	0,55	2,37	2,97	0,96		
	(2,45)	(2,90)	(-0,75; 1,85)	(2,58)	(2,89)	(0,34; 1,57)	-0,16	
			0,22			0,38	(-0,68; 0,36)	
			0,3875			0,0026	0,5408	
Eine	73	70	65	9	5	5		
	2,42	3,34	0,72	3,44	3,40	-0,60		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,70)	(2,81)	(0,13; 1,31)	(4,16)	(3,51)	(-4,18; 2,98)	0,46	
			0,25			-0,21	(-0,32; 1,24)	
			0,0171			0,6657	0,2417	
Zwei	79	79	70	1	1	1		
	1,96	4,00	2,13	0,00	2,00	2,00		
	(2,43)	(3,17)	(1,39; 2,86)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,9671	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,2774
Keine	39	25	20	90	76	70		
	3,54	4,16	0,55	2,37	2,97	0,96		
	(2,45)	(2,90)	(-0,75; 1,85)	(2,58)	(2,89)	(0,34; 1,57)	-0,16	
			0,22			0,38	(-0,68; 0,36)	
			0,3875			0,0026	0,5408	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,06	4,71	2,00	9,00	7,00	-1,00		
	(3,24)	(2,76)	(0,29; 3,71)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,95	
			0,63			-0,32	(-1,22; 3,11)	
			0,0253			n. b.	0,3637	
≥ 21 Tage	134	132	120	8	5	5		
	2,07	3,56	1,38	1,63	2,40	0,00		
	(2,45)	(3,03)	(0,87; 1,89)	(2,92)	(2,88)	(-3,83; 3,83)	0,56	
			0,56			0,00	(-0,47; 1,59)	
			<0,0001			1,0000	0,2866	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q1*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Schmerzen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schmerzen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schmerzen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,4097
Ja	152	119	108	10	5	5		
	2,18	2,94	1,01	3,10	0,60	0,40		
	(2,56)	(3,02)	(0,41; 1,60)	(4,07)	(1,34)	(-1,48; 2,28)	0,23	
			0,38			0,15	(-0,82; 1,27)	
			0,0011			0,5870	0,6662	
Nein	39	17	12	90	28	26		
	3,54	3,41	0,33	2,37	2,39	1,08		
	(2,45)	(2,69)	(-0,86; 1,52)	(2,58)	(2,31)	(0,28; 1,88)	-0,29	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			0,42	(-0,84; 0,25)	
			0,5505			0,0103	0,2811	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,5268
Keine	39	17	12	90	28	26		
	3,54	3,41	0,33	2,37	2,39	1,08		
	(2,45)	(2,69)	(-0,86; 1,52)	(2,58)	(2,31)	(0,28; 1,88)	-0,29	
			0,13			0,42	(-0,84; 0,25)	
			0,5505			0,0103	0,2811	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,42	3,00	0,79	3,44	0,00	-0,25		
	(2,70)	(2,99)	(-0,03; 1,60)	(4,16)	(0,00)	(-1,05; 0,55)	0,36	
			0,27			-0,09	(-0,67; 1,39)	
			0,0581			0,3910	0,4859	
Zwei	79	62	56	1	1	1		
	1,96	2,89	1,21	0,00	3,00	3,00		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,43)	(3,08)	(0,33; 2,10)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0080			n. b.	0,5940	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,4545
Keine	39	17	12	90	28	26		
	3,54	3,41	0,33	2,37	2,39	1,08		
	(2,45)	(2,69)	(-0,86; 1,52)	(2,58)	(2,31)	(0,28; 1,88)	-0,29	
			0,13			0,42	(-0,84; 0,25)	
			0,5505			0,0103	0,2811	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,06	4,30	2,44	9,00				
	(3,24)	(3,89)	(0,07; 4,82)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,77			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0448			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	109	99	8	5	5		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,07	2,82	0,88	1,63	0,60	0,40		
	(2,45)	(2,92)	(0,26; 1,50)	(2,92)	(1,34)	(-1,48; 2,28)	0,19	
			0,35			0,16	(-0,93; 1,32)	
			0,0059			0,5870	0,7336	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q1*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 2: Fatigue

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Fatigue Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	194	174	154	101	83	77		
	3,81	4,89	1,16	3,30	4,37	1,05		
	(2,76)	(2,68)	(0,72;1,59)	(2,66)	(2,83)	(0,54;1,56)	0,04	
			0,42			0,39	(-0,22;0,30)	
			<0,0001			0,0001	0,7748	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q2*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Fatigue Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	135	119	101	33	31		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,81	4,20	0,74	3,30	4,21	0,90		
	(2,76)	(2,71)	(0,23;1,25)	(2,66)	(2,75)	(-0,12;1,92)	-0,06	
			0,27			0,33	(-0,47;0,35)	
			0,0049			0,0810	0,7729	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q2*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Fatigue Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,2315
0	111	105	96	53	49	46		
	3,39	4,92	1,54	2,58	3,71	1,11		
	(2,74)	(2,79)	(1,01;2,07)	(2,39)	(2,84)	(0,40;1,82)	0,16	
			0,59			0,42	(-0,18;0,51)	
			<0,0001			0,0030	0,3453	
≥1	83	69	58	48	34	31		
	4,39	4,84	0,52	4,08	5,32	0,97		
	(2,71)	(2,54)	(-0,24;1,27)	(2,75)	(2,57)	(0,21;1,73)	-0,17	
			0,19			0,36	(-0,59;0,26)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1748			0,0144	0,4418	
RET-M918T-Mutationsstatus								
Positiv								0,2601
	74	65	59	41	33	30		
	3,72	4,92	1,37	3,17	3,91	0,80		
	(2,70)	(2,68)	(0,57;2,17)	(2,67)	(2,95)	(0,02;1,58)	0,21	
			0,51			0,30	(-0,25;0,67)	
Negativ	67	63	56	30	27	26		
	4,24	4,86	0,71	3,10	4,56	1,42		
	(2,63)	(2,48)	(0,01;1,42)	(2,66)	(2,87)	(0,33;2,51)	-0,27	
			0,27			0,54	(-0,74;0,21)	
			0,0472			0,0126	0,2639	
Unbekannt	53	46	39	30	23	21		
	3,42	4,89	1,46	3,67	4,83	0,95		
	(2,98)	(3,01)	(0,69;2,23)	(2,71)	(2,62)	(0,08;1,82)	0,18	
			0,51			0,33	(-0,24;0,59)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0005			0,0334	0,4026	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q2*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Fatigue Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8897
0	111	79	71	53	21	21		
	3,39	4,06	0,97	2,58	3,76	1,14		
	(2,74)	(2,87)	(0,40;1,55)	(2,39)	(2,61)	(-0,08;2,37)	-0,07	
			0,37			0,43	(-0,53;0,40)	
			0,0012			0,0656	0,7829	
≥1	83	56	48	48	12	10		
	4,39	4,39	0,40	4,08	5,00	0,40		
	(2,71)	(2,48)	(-0,56;1,35)	(2,75)	(2,92)	(-1,79;2,59)	-0,00	
			0,15			0,15	(-0,84;0,83)	
			0,4100			0,6892	0,9971	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4250
Positiv	74	53	47	41	14	13		
	3,72	4,28	0,94	3,17	4,00	1,54		
	(2,70)	(2,55)	(0,13;1,75)	(2,67)	(3,01)	(-0,44;3,52)	-0,22	
			0,35			0,57	(-0,90;0,45)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0246			0,1168	0,5067	
Negativ	67	44	39	30	12	11		
	4,24	4,43	0,26	3,10	4,33	0,82		
	(2,63)	(2,55)	(-0,70;1,22)	(2,66)	(2,77)	(-1,17;2,81)	-0,21	
			0,10			0,31	(-0,98;0,56)	
			0,5920			0,3809	0,5811	
Unbekannt	53	38	33	30	7	7		
	3,42	3,82	1,03	3,67	4,43	-0,14		
	(2,98)	(3,12)	(0,07;2,00)	(2,71)	(2,51)	(-0,78;0,50)	0,41	
			0,36			-0,05	(-0,33;1,14)	
			0,0371			0,6036	0,2688	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q2*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Fatigue (schwere Erschöpfung) wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Fatigue (schwere Erschöpfung) ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung) Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=190)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,9466
Ja	150	149	133	10	6	6		
	3,73	4,94	1,21	4,10	6,50	1,50		
	(2,84)	(2,73)	(0,73; 1,69)	(3,45)	(2,59)	(-1,37; 4,37)	-0,10	
			0,42			0,52	(-0,91; 0,71)	
			<0,0001			0,2374	0,8061	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nein	40	25	21	90	77	71		
	4,28	4,60	0,81	3,22	4,21	1,01		
	(2,45)	(2,42)	(-0,22; 1,84)	(2,58)	(2,80)	(0,49; 1,54)	-0,08	
			0,32			0,40	(-0,52; 0,35)	
			0,1182			0,0003	0,7142	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9460
Keine	40	25	21	90	77	71		
	4,28	4,60	0,81	3,22	4,21	1,01		
	(2,45)	(2,42)	(-0,22; 1,84)	(2,58)	(2,80)	(0,49; 1,54)	-0,08	
			0,32			0,40	(-0,52; 0,35)	
			0,1182			0,0003	0,7142	
Eine	71	70	63	9	5	5		
	3,66	4,63	1,06	3,78	6,20	1,60		
	(2,75)	(2,46)	(0,38; 1,74)	(3,49)	(2,77)	(-2,19; 5,39)	-0,19	
			0,37			0,56	(-1,08; 0,70)	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0027			0,3058	0,6728	
Zwei	79	79	70	1	1	1		
	3,78	5,22	1,34	7,00	8,00	1,00		
	(2,93)	(2,94)	(0,64; 2,04)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0003			n. b.	0,9083	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7912
Keine	40	25	21	90	77	71		
	4,28	4,60	0,81	3,22	4,21	1,01		
	(2,45)	(2,42)	(-0,22; 1,84)	(2,58)	(2,80)	(0,49; 1,54)	-0,08	
			0,32			0,40	(-0,52; 0,35)	
			0,1182			0,0003	0,7142	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,94	5,41	1,40	7,00	9,00	0,00		
	(2,98)	(3,00)	(0,01; 2,79)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,47	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,47			0,00	(-1,39; 2,34)	
			0,0479			n. b.	0,5964	
≥ 21 Tage	132	132	118	8	5	5		
	3,70	4,88	1,19	3,38	6,00	1,80		
	(2,83)	(2,70)	(0,66; 1,71)	(3,34)	(2,55)	(-1,86; 5,46)	-0,22	
			0,42			0,63	(-1,13; 0,70)	
			<0,0001			0,2441	0,6408	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q2*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Fatigue (schwere Erschöpfung) wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Fatigue (schwere Erschöpfung) ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung) Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			**Placebo (N=111)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,5175
Ja	150	118	106	10	5	5		
	3,73	4,26	0,74	4,10	4,60	0,00		
	(2,84)	(2,71)	(0,18; 1,29)	(3,45)	(3,58)	(-2,32; 2,32)	0,26	
			0,26			0,00	(-0,64; 1,16)	
			0,0099			1,0000	0,5741	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	4,28	3,76	0,77	3,22	4,14	1,08		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,45)	(2,75)	(-0,61; 2,15)	(2,58)	(2,65)	(-0,10; 2,26)	-0,12	
			0,30			0,42	(-0,86; 0,62)	
			0,2469			0,0722	0,7421	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,8682
Keine	40	17	13	90	28	26		
	4,28	3,76	0,77	3,22	4,14	1,08		
	(2,45)	(2,75)	(-0,61; 2,15)	(2,58)	(2,65)	(-0,10; 2,26)	-0,12	
			0,30			0,42	(-0,86; 0,62)	
			0,2469			0,0722	0,7421	
Eine	71	57	51	9	4	4		
	3,66	3,98	0,37	3,78	3,75	-0,25		
	(2,75)	(2,39)	(-0,47; 1,21)	(3,49)	(3,50)	(-3,53; 3,03)	0,22	
			0,13			-0,09	(-0,86; 1,30)	
			0,3773			0,8240	0,6852	
Zwei	79	61	55	1	1	1		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,78	4,52	1,07	7,00	8,00	1,00		
	(2,93)	(2,98)	(0,32; 1,82)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0058			n. b.	0,9793	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5648
Keine	40	17	13	90	28	26		
	4,28	3,76	0,77	3,22	4,14	1,08		
	(2,45)	(2,75)	(-0,61; 2,15)	(2,58)	(2,65)	(-0,10; 2,26)	-0,12	
			0,30			0,42	(-0,86; 0,62)	
			0,2469			0,0722	0,7421	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,94	6,00	2,00	7,00				
	(2,98)	(2,54)	(-0,21; 4,21)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,67			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0701			n. b.	n. b.	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	132	108	97	8	5	5		
	3,70	4,10	0,62	3,38	4,60	0,00		
	(2,83)	(2,68)	(0,04; 1,20)	(3,34)	(3,58)	(-2,32; 2,32)	0,22	
			0,22			0,00	(-0,69; 1,12)	
			0,0364			1,0000	0,6355	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q2*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 3: Übelkeit

Analysen der ITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Übelkeit Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	173	154	99	82	76		
	0,84	2,56	1,77	1,11	1,21	0,29		
	(1,81)	(2,94)	(1,28;2,25)	(2,07)	(2,14)	(-0,11;0,68)	0,78	
			0,93			0,15	(0,38;1,17)	
			<0,0001			0,1481	0,0001	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q3*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Übelkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]		zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	
Gesamt								
	194	135	119		194	135	119	
	0,84	1,84	1,22		0,84	1,84	1,22	

	Cabozantinib (N=219)				Placebo (N=111)			
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]		zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	
	(1,81)	(2,47)	(0,71;1,72)		(1,81)	(2,47)	(0,71;1,72)	
			0,64				0,64	
			<0,0001				<0,0001	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q3*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Übelkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,5060
0	112	104	96	52	48	45		
	0,64	2,57	2,02	0,75	1,10	0,36		
	(1,53)	(3,03)	(1,41;2,63)	(1,58)	(2,20)	(-0,07;0,78)	1,08	
			1,31			0,23	(0,47;1,68)	
			<0,0001			0,0956	0,0006	
≥1	82	69	58	47	34	31		
	1,10	2,55	1,34	1,51	1,35	0,19		
	(2,12)	(2,84)	(0,52;2,17)	(2,47)	(2,06)	(-0,59;0,98)	0,51	
			0,60			0,09	(-0,04;1,07)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0018			0,6175	0,0699	
RET-M918T-Mutationsstatus								
Positiv								0,7607
	74	65	60	40	32	29		
	0,68	2,40	1,82	0,78	0,97	0,21		
	(1,59)	(2,69)	(1,11;2,53)	(1,44)	(1,94)	(-0,47;0,88)	1,05	
			1,18			0,13	(0,32;1,77)	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	0,91	2,13	1,46	0,83	0,89	0,35		
	(1,82)	(2,73)	(0,71;2,22)	(1,88)	(1,40)	(-0,27;0,96)	0,61	
			0,80			0,19	(-0,03;1,25)	
			0,0003			0,2570	0,0631	
Unbekannt	52	46	38	29	23	21		
	0,96	3,37	2,13	1,86	1,91	0,33		
	(2,10)	(3,44)	(0,88;3,38)	(2,77)	(2,91)	(-0,56;1,22)	0,76	
			0,90			0,14	(0,01;1,52)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0014			0,4444	0,0477	

1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q3*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

[

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Übelkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,9490
0	112	78	71	52	21	21		
	0,64	1,81	1,37	0,75	0,62	0,10		
	(1,53)	(2,52)	(0,75;1,99)	(1,58)	(1,28)	(-0,31;0,50)	0,82	
			0,88			0,06	(0,07;1,57)	
			<0,0001			0,6289	0,0320	
≥1	82	57	48	47	12	10		
	1,10	1,88	1,00	1,51	1,17	-0,20		
	(2,12)	(2,41)	(0,12;1,88)	(2,47)	(1,34)	(-2,01;1,61)	0,53	
			0,44			-0,09	(-0,38;1,44)	
			0,0262			0,8082	0,2460	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8884
Positiv	74	53	47	40	14	13		
	0,68	2,06	1,74	0,78	0,50	0,23		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,59)	(2,59)	(0,94;2,55)	(1,44)	(0,94)	(-0,43;0,89)	0,98	
			1,13			0,15	(-0,04;2,00)	
			<0,0001			0,4608	0,0584	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	0,91	1,47	0,58	0,83	0,50	-0,45		
	(1,82)	(2,14)	(-0,24;1,39)	(1,88)	(0,90)	(-1,97;1,06)	0,56	
			0,31			-0,25	(-0,37;1,49)	
			0,1619			0,5184	0,2309	
Unbekannt	52	37	32	29	7	7		
	0,96	1,97	1,25	1,86	2,00	0,29		
	(2,10)	(2,67)	(0,17;2,33)	(2,77)	(1,91)	(-0,59;1,17)	0,41	
			0,53			0,12	(-0,59;1,40)	
			0,0252			0,4571	0,4107	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q3*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Übelkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Übelkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Übelkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=190)	Placebo (N=98)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,7581
Ja	150	149	134	10	6	6		
	0,77	2,63	1,90	1,40	2,17	0,83		
	(1,75)	(3,00)	(1,37; 2,42)	(2,07)	(3,71)	(-1,31; 2,98)	0,60	
			1,07			0,47	(-0,83; 2,03)	
			<0,0001			0,3632	0,4061	
Nein	40	24	20	88	76	70		
	0,98	2,13	0,90	1,09	1,13	0,24		
	(1,98)	(2,59)	(-0,41; 2,21)	(2,09)	(1,98)	(-0,16; 0,65)	0,32	
			0,44			0,12	(-0,17; 0,81)	
			0,1653			0,2378	0,1963	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,8513
Keine	40	24	20	88	76	70		
	0,98	2,13	0,90	1,09	1,13	0,24		
	(1,98)	(2,59)	(-0,41; 2,21)	(2,09)	(1,98)	(-0,16; 0,65)	0,32	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,44			0,12	(-0,17; 0,81)	
			0,1653			0,2378	0,1963	
Eine	72	70	65	9	5	5		
	0,79	2,20	1,57	1,56	2,60	1,00		
	(1,72)	(2,81)	(0,83; 2,30)	(2,13)	(3,97)	(-1,78; 3,78)	0,32	
			0,89			0,57	(-1,22; 1,86)	
			<0,0001			0,3739	0,6769	
Zwei	78	79	69	1	1	1		
	0,74	3,01	2,20	0,00	0,00	0,00		
	(1,78)	(3,13)	(1,44; 2,97)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,4944	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,8825
Keine	40	24	20	88	76	70		
	0,98	2,13	0,90	1,09	1,13	0,24		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,98)	(2,59)	(-0,41; 2,21)	(2,09)	(1,98)	(-0,16; 0,65)	0,32	
			0,44			0,12	(-0,17; 0,81)	
			0,1653			0,2378	0,1963	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,11	3,24	2,07	4,50	4,00	0,00		
	(2,08)	(2,73)	(0,64; 3,49)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)	1,02	
			1,02			0,00	(-1,79; 3,83)	
			0,0077			n. b.	0,4503	
≥ 21 Tage	132	132	119	8	5	5		
	0,72	2,55	1,87	0,63	1,80	1,00		
	(1,70)	(3,03)	(1,30; 2,45)	(1,41)	(4,02)	(-1,78; 3,78)	0,52	
			1,11			0,59	(-1,16; 2,19)	
			<0,0001			0,3739	0,5416	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q3*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Übelkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Übelkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Übelkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=190			**Placebo (N=98)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,7408
Ja	150	118	106	10	5	5		
	0,77	1,80	1,22	1,40	0,60	0,40		
	(1,75)	(2,45)	(0,66; 1,77)	(2,07)	(0,89)	(-0,28; 1,08)	0,46	
			0,69			0,23	(-0,99; 1,92)	
			<0,0001			0,1778	0,5300	
Nein	40	17	13	88	28	26		
	0,98	2,12	1,23	1,09	0,86	-0,08		
	(1,98)	(2,64)	(0,15; 2,31)	(2,09)	(1,38)	(-0,76; 0,61)	0,64	

	Cabozantinib (N=190			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,60			-0,04	(0,06; 1,21)	
			0,0288			0,8189	0,0318	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9151
Keine	40	17	13	88	28	26		
	0,98	2,12	1,23	1,09	0,86	-0,08		
	(1,98)	(2,64)	(0,15; 2,31)	(2,09)	(1,38)	(-0,76; 0,61)	0,64	
			0,60			-0,04	(0,06; 1,21)	
			0,0288			0,8189	0,0318	
Eine	72	56	50	9	4	4		
	0,79	1,73	1,08	1,56	0,50	0,25		
	(1,72)	(2,67)	(0,23; 1,93)	(2,13)	(1,00)	(-0,55; 1,05)	0,47	
			0,61			0,14	(-1,25; 2,19)	
			0,0142			0,3910	0,5863	
Zwei	78	62	56	1	1	1		
	0,74	1,85	1,34	0,00	1,00	1,00		

	Cabozantinib (N=190			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,78)	(2,26)	(0,59; 2,09)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0007			n. b.	0,9048	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7046
Keine	40	17	13	88	28	26		
	0,98	2,12	1,23	1,09	0,86	-0,08		
	(1,98)	(2,64)	(0,15; 2,31)	(2,09)	(1,38)	(-0,76; 0,61)	0,64	
			0,60			-0,04	(0,06; 1,21)	
			0,0288			0,8189	0,0318	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,11	2,80	2,00	4,50				
	(2,08)	(2,97)	(0,12; 3,88)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,98			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0400			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	132	108	97	8	5	5		

	Cabozantinib (N=190			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,72	1,70	1,14	0,63	0,60	0,40		
	(1,70)	(2,39)	(0,56; 1,73)	(1,41)	(0,89)	(-0,28; 1,08)	0,44	
			0,68			0,24	(-1,10; 1,99)	
			0,0002			0,1778	0,5724	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q3*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 4: Schlafstörungen

Analysen der ITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	172	153	101	82	76		
	2,83	3,12	0,59	2,56	3,51	1,03		
	(2,86)	(2,91)	(0,11;1,06)	(2,72)	(3,02)	(0,29;1,76)	-0,16	
			0,21			0,37	(-0,46;0,15)	
			0,0157			0,0069	0,3087	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q4*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	121	101	33	31		
	2,83	2,57	0,21	2,56	2,52	0,55		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,86)	(2,67)	(-0,29;0,71)	(2,72)	(2,56)	(-0,44;1,53)	-0,12	
			0,08			0,20	(-0,51;0,27)	
			0,3966			0,2638	0,5491	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q4*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,4869
0	113	103	96	53	49	46		
	2,55	3,25	0,83	2,19	3,18	1,04		
	(2,89)	(3,04)	(0,27;1,40)	(2,55)	(3,17)	(0,09;2,00)	-0,08	
			0,30			0,37	(-0,45;0,30)	
			0,0041			0,0330	0,6892	
≥1	82	69	57	48	33	30		
	3,21	2,93	0,18	2,98	4,00	1,00		
	(2,78)	(2,71)	(-0,69;1,04)	(2,86)	(2,76)	(-0,22;2,22)	-0,29	
			0,06			0,36	(-0,82;0,23)	
			0,6873			0,1057	0,2676	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5707
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,73	2,95	0,23	2,98	3,69	1,10		
	(2,86)	(2,88)	(-0,48;0,95)	(2,95)	(3,45)	(-0,30;2,50)	-0,30	
			0,08			0,38	(-0,78;0,18)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5157			0,1174	0,2161	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,87	3,23	0,89	1,80	3,26	1,42		
	(2,63)	(2,93)	(0,07;1,71)	(2,14)	(2,90)	(0,15;2,70)	-0,21	
			0,36			0,57	(-0,80;0,37)	
			0,0337			0,0299	0,4723	
Unbekannt	52	45	37	30	23	21		
	2,90	3,22	0,70	2,77	3,57	0,43		
	(3,16)	(2,98)	(-0,36;1,77)	(2,82)	(2,59)	(-0,77;1,63)	0,09	
			0,23			0,14	(-0,45;0,63)	
			0,1883			0,4652	0,7395	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q4*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schlafstörungen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,9712
0	113	79	72	53	21	21		
	2,55	2,47	0,17	2,19	2,24	0,52		
	(2,89)	(2,77)	(-0,44;0,77)	(2,55)	(2,61)	(-0,58;1,63)	-0,13	
			0,06			0,19	(-0,58;0,32)	
			0,5827			0,3333	0,5709	
≥1	82	57	49	48	12	10		
	3,21	2,72	0,29	2,98	3,00	0,60		
	(2,78)	(2,54)	(-0,60;1,17)	(2,86)	(2,52)	(-1,77;2,97)	-0,11	
			0,10			0,21	(-0,89;0,66)	
			0,5213			0,5801	0,7733	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,3513

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,73	2,04	-0,46	2,98	2,57	0,69		
	(2,86)	(2,34)	(-1,23;0,32)	(2,95)	(3,11)	(-1,38;2,76)	-0,40	
			-0,16			0,24	(-1,01;0,22)	
			0,2395			0,4801	0,1995	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,87	3,02	0,78	1,80	2,33	0,09		
	(2,63)	(3,05)	(-0,14;1,69)	(2,14)	(2,27)	(-1,36;1,55)	0,27	
			0,31			0,04	(-0,48;1,03)	
			0,0955			0,8920	0,4669	
Unbekannt	52	38	33	30	7	7		
	2,90	2,79	0,52	2,77	2,71	1,00		
	(3,16)	(2,55)	(-0,44;1,47)	(2,82)	(2,14)	(-0,85;2,85)	-0,16	
			0,17			0,33	(-0,88;0,56)	
			0,2822			0,2341	0,6574	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q4*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Schlafstörungen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schlafstörungen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$).

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schlafstörungen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)	Placebo (N=100)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,5819
Ja	151	147	132	10	6	6		
	2,64	2,96	0,45	2,50	3,50	0,83		
	(2,79)	(2,87)	(-0,08; 0,98)	(2,37)	(3,45)	(-2,02; 3,68)	-0,14	
			0,16			0,30	(-1,05; 0,77)	
			0,0965			0,4859	0,7624	
Nein	40	25	21	90	76	70		
	3,58	4,08	1,48	2,60	3,51	1,04		
	(2,99)	(3,03)	(0,48; 2,47)	(2,77)	(3,01)	(0,26; 1,82)	0,15	
			0,52			0,37	(-0,38; 0,69)	
			0,0056			0,0096	0,5713	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,5845
Keine	40	25	21	90	76	70		
	3,58	4,08	1,48	2,60	3,51	1,04		
	(2,99)	(3,03)	(0,48; 2,47)	(2,77)	(3,01)	(0,26; 1,82)	0,15	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,52			0,37	(-0,38; 0,69)	
			0,0056			0,0096	0,5713	
Eine	73	69	64	9	5	5		
	2,41	2,86	0,58	2,56	4,20	1,40		
	(2,79)	(2,75)	(-0,09; 1,25)	(2,51)	(3,35)	(-1,84; 4,64)	-0,30	
			0,21			0,51	(-1,19; 0,60)	
			0,0890			0,2962	0,5102	
Zwei	78	78	68	1	1	1		
	2,85	3,05	0,32	2,00	0,00	-2,00		
	(2,80)	(2,98)	(-0,50; 1,15)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4367			n. b.	0,5010	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,6016
Keine	40	25	21	90	76	70		
	3,58	4,08	1,48	2,60	3,51	1,04		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,99)	(3,03)	(0,48; 2,47)	(2,77)	(3,01)	(0,26; 1,82)	0,15	
			0,52			0,37	(-0,38; 0,69)	
			0,0056			0,0096	0,5713	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	2,72	3,29	1,13	5,50	5,00	-1,00		
	(3,12)	(2,80)	(-0,15; 2,42)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,70	
			0,37			-0,33	(-0,99; 2,40)	
			0,0800			n. b.	0,3895	
≥ 21 Tage	133	130	117	8	5	5		
	2,62	2,92	0,36	1,75	3,20	1,20		
	(2,76)	(2,88)	(-0,22; 0,94)	(1,98)	(3,77)	(-2,36; 4,76)	-0,31	
			0,13			0,44	(-1,35; 0,73)	
			0,2198			0,4018	0,5584	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q4*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Schlafstörungen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schlafstörungen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation (pInteraktion≤0,2).

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schlafstörungen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,4820
Ja	151	119	108	10	5	5		
	2,64	2,60	0,21	2,50	1,20	-0,40		
	(2,79)	(2,63)	(-0,33; 0,76)	(2,37)	(2,17)	(-2,97; 2,17)	0,22	
			0,08			-0,14	(-0,71; 1,15)	
			0,4425			0,6885	0,6387	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	3,58	2,41	0,23	2,60	2,75	0,73		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,99)	(2,98)	(-0,93; 1,39)	(2,77)	(2,59)	(-0,39; 1,85)	-0,18	
			0,08			0,26	(-0,79; 0,44)	
			0,6727			0,1921	0,5647	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,6456
Keine	40	17	13	90	28	26		
	3,58	2,41	0,23	2,60	2,75	0,73		
	(2,99)	(2,98)	(-0,93; 1,39)	(2,77)	(2,59)	(-0,39; 1,85)	-0,18	
			0,08			0,26	(-0,79; 0,44)	
			0,6727			0,1921	0,5647	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,41	2,49	0,40	2,56	1,50	0,00		
	(2,79)	(2,67)	(-0,41; 1,21)	(2,51)	(2,38)	(-3,44; 3,44)	0,15	
			0,15			0,00	(-0,93; 1,23)	
			0,3209			1,0000	0,7872	
Zwei	78	62	56	1	1	1		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,85	2,69	0,04	2,00	0,00	-2,00		
	(2,80)	(2,62)	(-0,73; 0,80)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,9257			n. b.	0,4825	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5263
Keine	40	17	13	90	28	26		
	3,58	2,41	0,23	2,60	2,75	0,73		
	(2,99)	(2,98)	(-0,93; 1,39)	(2,77)	(2,59)	(-0,39; 1,85)	-0,18	
			0,08			0,26	(-0,79; 0,44)	
			0,6727			0,1921	0,5647	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	2,72	3,30	1,44	5,50				
	(3,12)	(3,06)	(-0,52; 3,41)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,48			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1283			n. b.	n. b.	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	133	109	99	8	5	5		
	2,62	2,53	0,10	1,75	1,20	-0,40		
	(2,76)	(2,60)	(-0,47; 0,68)	(1,98)	(2,17)	(-2,97; 2,17)	0,18	
			0,04			-0,15	(-0,77; 1,14)	
			0,7282			0,6885	0,7028	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q4*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 5: Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	194	173	154	100	83	77		
	2,83	3,37	0,54	2,58	2,89	0,34		
	(2,83)	(3,07)	(0,04;1,04)	(2,50)	(2,62)	(-0,21;0,88)	0,07	
			0,20			0,12	(-0,22;0,37)	
			0,0357			0,2226	0,6230	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q5*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	194	136	119	100	33	31		
	2,83	2,53	-0,15	2,58	2,61	0,26		
	(2,83)	(2,71)	(-0,66;0,36)	(2,50)	(3,06)	(-0,70;1,22)	-0,15	
			-0,06			0,09	(-0,56;0,26)	
			0,5593			0,5875	0,4663	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q5*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,3959
0	112	105	97	52	49	46		
	2,68	3,29	0,75	2,40	2,63	0,28		
	(2,89)	(3,02)	(0,18;1,32)	(2,70)	(2,72)	(-0,46;1,03)	0,17	
			0,27			0,10	(-0,17;0,51)	
			0,0101			0,4489	0,3376	
≥1	82	68	57	48	34	31		
	3,04	3,50	0,18	2,77	3,26	0,42		
	(2,74)	(3,16)	(-0,79;1,14)	(2,27)	(2,47)	(-0,42;1,26)	-0,09	
			0,07			0,16	(-0,65;0,46)	
			0,7181			0,3164	0,7368	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8063
Positiv	73	65	59	41	33	30		
	2,85	3,02	0,20	2,95	3,06	0,27		
	(2,82)	(2,70)	(-0,50;0,91)	(2,74)	(2,82)	(-0,73;1,27)	-0,02	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,07			0,10	(-0,45;0,41)	
			0,5663			0,5895	0,9169	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,85	3,40	0,61	2,07	2,59	0,42		
	(2,72)	(3,13)	(-0,34;1,55)	(2,30)	(2,44)	(-0,58;1,43)	0,07	
			0,23			0,16	(-0,52;0,66)	
			0,2022			0,3935	0,8110	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	2,77	3,83	0,95	2,59	3,00	0,33		
	(3,03)	(3,45)	(-0,11;2,01)	(2,32)	(2,63)	(-0,57;1,24)	0,22	
			0,34			0,12	(-0,34;0,78)	
			0,0771			0,4502	0,4338	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q5*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,2751

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	112	79	71	52	21	21		
	2,68	2,47	-0,13	2,40	2,05	-0,14		
	(2,89)	(2,80)	(-0,74;0,49)	(2,70)	(2,67)	(-1,46;1,17)	0,01	
			-0,04			-0,05	(-0,46;0,47)	
			0,6833			0,8228	0,9807	
≥1	82	57	48	48	12	10		
	3,04	2,61	-0,19	2,77	3,58	1,10		
	(2,74)	(2,60)	(-1,10;0,72)	(2,27)	(3,55)	(-0,18;2,38)	-0,50	
			-0,07			0,43	(-1,30;0,30)	
			0,6803			0,0842	0,2158	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,9716
Positiv	73	53	46	41	14	13		
	2,85	2,43	-0,37	2,95	2,36	0,08		
	(2,82)	(2,55)	(-1,25;0,51)	(2,74)	(3,00)	(-2,02;2,18)	-0,16	
			-0,13			0,03	(-0,85;0,53)	
			0,4007			0,9377	0,6452	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,85	2,62	-0,10	2,07	2,25	0,45		
	(2,72)	(2,76)	(-1,07;0,87)	(2,30)	(3,08)	(-0,93;1,84)	-0,21	
			-0,04			0,17	(-0,96;0,54)	
			0,8352			0,4825	0,5704	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,77	2,55	0,09	2,59	3,71	0,29		
	(3,03)	(2,93)	(-0,76;0,94)	(2,32)	(3,35)	(-1,29;1,86)	-0,07	
			0,03			0,10	(-0,76;0,62)	
			0,8293			0,6729	0,8402	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q5*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=190)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,6767
Ja	151	148	134	10	6	6		
	2,73	3,29	0,51	2,40	3,83	0,67		
	(2,88)	(3,08)	(-0,04; 1,06)	(2,80)	(3,06)	(-1,79; 3,12)	-0,06	
			0,18			0,23	(-0,97; 0,86)	
			0,0696			0,5160	0,9048	
Nein	39	25	20	89	77	71		
	3,28	3,84	0,75	2,61	2,82	0,31		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,64)	(3,01)	(-0,57; 2,07)	(2,49)	(2,59)	(-0,27; 0,88)	0,17	
			0,30			0,12	(-0,33; 0,67)	
			0,2499			0,2862	0,4919	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9221
Keine	39	25	20	89	77	71		
	3,28	3,84	0,75	2,61	2,82	0,31		
	(2,64)	(3,01)	(-0,57; 2,07)	(2,49)	(2,59)	(-0,27; 0,88)	0,17	
			0,30			0,12	(-0,33; 0,67)	
			0,2499			0,2862	0,4919	
Eine	72	69	64	9	5	5		
	2,49	3,12	0,70	2,11	3,40	0,60		
	(2,69)	(2,92)	(-0,03; 1,43)	(2,80)	(3,21)	(-2,64; 3,84)	0,04	
			0,26			0,22	(-0,96; 1,03)	
			0,0582			0,6340	0,9391	
Zwei	79	79	70	1	1	1		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,95	3,44	0,33	5,00	6,00	1,00		
	(3,05)	(3,23)	(-0,50; 1,16)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4311			n. b.	0,8483	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5364
Keine	39	25	20	89	77	71		
	3,28	3,84	0,75	2,61	2,82	0,31		
	(2,64)	(3,01)	(-0,57; 2,07)	(2,49)	(2,59)	(-0,27; 0,88)	0,17	
			0,30			0,12	(-0,33; 0,67)	
			0,2499			0,2862	0,4919	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,44	3,71	0,73	6,00	5,00	-2,00		
	(3,11)	(2,73)	(-0,61; 2,08)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,90	
			0,24			-0,66	(-0,87; 2,67)	
			0,2627			n. b.	0,2952	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	133	131	119	8	5	5		
	2,63	3,24	0,48	1,50	3,60	1,20		
	(2,85)	(3,13)	(-0,12; 1,08)	(2,27)	(3,36)	(-1,49; 3,89)	-0,26	
			0,17			0,42	(-1,30; 0,79)	
			0,1164			0,2835	0,6302	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q5*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=190)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,9377
Ja	151	119	107	10	5	5		
	2,73	2,53	-0,12	2,40	1,40	0,40		
	(2,88)	(2,71)	(-0,68; 0,44)	(2,80)	(2,61)	(-0,28; 1,08)	-0,18	
			-0,04			0,14	(-1,08; 0,72)	
			0,6670			0,1778	0,6912	
Nein	39	17	12	89	28	26		
	3,28	2,53	-0,42	2,61	2,82	0,23		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,64)	(2,79)	(-1,58; 0,75)	(2,49)	(3,13)	(-0,92; 1,39)	-0,26	
			-0,16			0,09	(-0,98; 0,47)	
			0,4474			0,6844	0,4785	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9941
Keine	39	17	12	89	28	26		
	3,28	2,53	-0,42	2,61	2,82	0,23		
	(2,64)	(2,79)	(-1,58; 0,75)	(2,49)	(3,13)	(-0,92; 1,39)	-0,26	
			-0,16			0,09	(-0,98; 0,47)	
			0,4474			0,6844	0,4785	
Eine	72	57	51	9	4	4		
	2,49	2,14	-0,33	2,11	0,25	0,25		
	(2,69)	(2,53)	(-1,05; 0,38)	(2,80)	(0,50)	(-0,55; 1,05)	-0,22	
			-0,12			0,09	(-1,17; 0,73)	
			0,3522			0,3910	0,6504	
Zwei	79	62	56	1	1	1		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,95	2,89	0,07	5,00	6,00	1,00		
	(3,05)	(2,84)	(-0,79; 0,94)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,8692			n. b.	0,7767	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,9234
Keine	39	17	12	89	28	26		
	3,28	2,53	-0,42	2,61	2,82	0,23		
	(2,64)	(2,79)	(-1,58; 0,75)	(2,49)	(3,13)	(-0,92; 1,39)	-0,26	
			-0,16			0,09	(-0,98; 0,47)	
			0,4474			0,6844	0,4785	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,44	2,60	-0,44	6,00				
	(3,11)	(2,67)	(-2,17; 1,28)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			-0,15			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5685			n. b.	n. b.	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	133	109	98	8	5	5		
	2,63	2,52	-0,09	1,50	1,40	0,40		
	(2,85)	(2,73)	(-0,69; 0,50)	(2,27)	(2,61)	(-0,28; 1,08)	-0,17	
			-0,03			0,14	(-1,11; 0,77)	
			0,7605			0,1778	0,7138	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q5*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 6: Kurzatmigkeit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	193	172	151	101	82	76		
	2,66	2,49	-0,05	1,99	2,48	0,79		
	(2,79)	(2,73)	(-0,44;0,34)	(2,27)	(2,98)	(0,19;1,38)	-0,32	
			-0,02			0,30	(-0,58;-0,06	
			0,7882			0,0100	0,0166	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q6*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	193	136	120	101	33	31		
	2,66	1,82	-0,53	1,99	3,21	1,13		
	(2,79)	(2,41)	(-0,91;-0,14)	(2,27)	(3,42)	(0,07;2,19)	-0,63	
			-0,20			0,43	(-0,98;-0,28	
			0,0084			0,0372	0,0005	
			0,5000				n. b.	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q6*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1257
0	112	103	95	53	48	45		
	2,24	2,34	0,22	1,64	2,15	0,64		
	(2,89)	(2,57)	(-0,26;0,70)	(1,94)	(2,69)	(-0,14;1,43)	-0,16	
			0,08			0,25	(-0,49;0,17)	
			0,3658			0,1040	0,3408	
≥1	81	69	56	48	34	31		
	3,23	2,71	-0,52	2,38	2,94	1,00		
	(2,56)	(2,97)	(-1,17;0,14)	(2,55)	(3,33)	(0,03;1,97)	-0,59	
			-0,20			0,39	(-1,03;-0,16	
			0,1194			0,0429	0,0085	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5369
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	2,48	2,55	0,27	2,41	2,39	0,63		
	(2,96)	(2,75)	(-0,37;0,90)	(2,42)	(3,08)	(-0,32;1,59)	-0,13	
			0,10			0,23	(-0,53;0,26)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4023			0,1846	0,5108	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,94	2,15	-0,64	1,27	1,89	0,62		
	(2,72)	(2,40)	(-1,28;-0,00)	(1,96)	(2,74)	(-0,20;1,43)	-0,50	
			-0,26			0,24	(-0,93;-0,07	
			0,0493			0,1332	0,0228	
Unbekannt	50	45	35	30	22	20		
	2,54	2,87	0,34	2,13	3,32	1,25		
	(2,66)	(3,11)	(-0,44;1,13)	(2,24)	(3,05)	(-0,31;2,81)	-0,36	
			0,14			0,50	(-0,97;0,25)	
			0,3814			0,1104	0,2380	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q6*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Kurzatmigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,5073
0	112	79	72	53	21	21		
	2,24	1,58	-0,42	1,64	2,90	1,43		
	(2,89)	(2,14)	(-0,91;0,07)	(1,94)	(3,06)	(-0,07;2,93)	-0,70	
			-0,16			0,54	(-1,15;-0,25	
			0,0948			0,0608	0,0026	
≥1	81	57	48	48	12	10		
	3,23	2,16	-0,69	2,38	3,75	0,50		
	(2,56)	(2,72)	(-1,34;-0,04)	(2,55)	(4,05)	(-0,73;1,73)	-0,46	
			-0,27			0,20	(-1,05;0,13)	
			0,0389			0,3809	0,1204	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1415

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,48	1,74	-0,67	2,41	3,79	2,08		
	(2,96)	(2,25)	(-1,35;0,01)	(2,42)	(3,60)	(-0,05;4,21)	-0,99	
			-0,24			0,75	(-1,58;-0,40	
			0,0540			0,0550	0,0014	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,94	2,16	-0,33	1,27	2,50	0,55		
	(2,72)	(2,84)	(-0,97;0,32)	(1,96)	(3,37)	(-1,16;2,25)	-0,35	
			-0,13			0,22	(-0,92;0,23)	
			0,3116			0,4933	0,2349	
Unbekannt	50	38	32	30	7	7		
	2,54	1,55	-0,56	2,13	3,29	0,29		
	(2,66)	(2,05)	(-1,31;0,18)	(2,24)	(3,40)	(-1,20;1,77)	-0,34	
			-0,22			0,11	(-1,01;0,33)	
			0,1330			0,6540	0,3149	
			n. b. 0,5000			n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q6*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Kurzatmigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Kurzatmigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Kurzatmigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=190)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,6767
Ja	151	148	134	10	6	6		
	2,73	3,29	0,51	2,40	3,83	0,67		
	(2,88)	(3,08)	(-0,04; 1,06)	(2,80)	(3,06)	(-1,79; 3,12)	-0,06	
			0,18			0,23	(-0,97; 0,86)	
			0,0696			0,5160	0,9048	
Nein	39	25	20	89	77	71		
	3,28	3,84	0,75	2,61	2,82	0,31		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,64)	(3,01)	(-0,57; 2,07)	(2,49)	(2,59)	(-0,27; 0,88)	0,17	
			0,30			0,12	(-0,33; 0,67)	
			0,2499			0,2862	0,4919	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9221
Keine	39	25	20	89	77	71		
	3,28	3,84	0,75	2,61	2,82	0,31		
	(2,64)	(3,01)	(-0,57; 2,07)	(2,49)	(2,59)	(-0,27; 0,88)	0,17	
			0,30			0,12	(-0,33; 0,67)	
			0,2499			0,2862	0,4919	
Eine	72	69	64	9	5	5		
	2,49	3,12	0,70	2,11	3,40	0,60		
	(2,69)	(2,92)	(-0,03; 1,43)	(2,80)	(3,21)	(-2,64; 3,84)	0,04	
			0,26			0,22	(-0,96; 1,03)	
			0,0582			0,6340	0,9391	
Zwei	79	79	70	1	1	1		

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,95	3,44	0,33	5,00	6,00	1,00		
	(3,05)	(3,23)	(-0,50; 1,16)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4311			n. b.	0,8483	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5364
Keine	39	25	20	89	77	71		
	3,28	3,84	0,75	2,61	2,82	0,31		
	(2,64)	(3,01)	(-0,57; 2,07)	(2,49)	(2,59)	(-0,27; 0,88)	0,17	
			0,30			0,12	(-0,33; 0,67)	
			0,2499			0,2862	0,4919	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,44	3,71	0,73	6,00	5,00	-2,00		
	(3,11)	(2,73)	(-0,61; 2,08)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,90	
			0,24			-0,66	(-0,87; 2,67)	
			0,2627			n. b.	0,2952	

	Cabozantinib (N=190)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	133	131	119	8	5	5		
	2,63	3,24	0,48	1,50	3,60	1,20		
	(2,85)	(3,13)	(-0,12; 1,08)	(2,27)	(3,36)	(-1,49; 3,89)	-0,26	
			0,17			0,42	(-1,30; 0,79)	
			0,1164			0,2835	0,6302	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q5*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Kurzatmigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Kurzatmigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Kurzatmigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=199)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,9583
Ja	149	119	107	10	5	5		
	2,51	1,79	-0,52	3,00	4,40	1,20		
	(2,85)	(2,40)	(-0,93; -0,12)	(2,83)	(3,36)	(-1,49; 3,89)	-0,60	
			-0,18			0,42	(-1,28; 0,07)	
			0,0123			0,2835	0,0793	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	3,45	2,06	-0,54	1,86	3,00	1,12		
	(2,50)	(2,56)	(-1,99; 0,91)	(2,19)	(3,44)	(-0,11; 2,34)	-0,72	

	Cabozantinib (N=199)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,24			0,49	(-1,58; 0,13)	
			0,4347			0,0729	0,0956	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9281
Keine	40	17	13	90	28	26		
	3,45	2,06	-0,54	1,86	3,00	1,12		
	(2,50)	(2,56)	(-1,99; 0,91)	(2,19)	(3,44)	(-0,11; 2,34)	-0,72	
			-0,24			0,49	(-1,58; 0,13)	
			0,4347			0,0729	0,0956	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,22	1,61	-0,27	2,44	3,50	1,50		
	(2,67)	(2,23)	(-0,77; 0,23)	(2,35)	(3,11)	(-2,29; 5,29)	-0,67	
			-0,10			0,57	(-1,39; 0,05)	
			0,2815			0,2967	0,0667	
Zwei	76	62	55	1	1	1		
	2,79	1,95	-0,76	8,00	8,00	0,00		

	Cabozantinib (N=199)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,01)	(2,55)	(-1,41; -0,12)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0217			n. b.	0,7533	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,9662
Keine	40	17	13	90	28	26		
	3,45	2,06	-0,54	1,86	3,00	1,12		
	(2,50)	(2,56)	(-1,99; 0,91)	(2,19)	(3,44)	(-0,11; 2,34)	-0,72	
			-0,24			0,49	(-1,58; 0,13)	
			0,4347			0,0729	0,0956	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	2,44	0,90	-1,89	6,00				
	(3,24)	(1,52)	(-3,75; -0,03)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			-0,60			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0474			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	131	109	98	8	5	5		

	Cabozantinib (N=199)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,52	1,87	-0,40	2,25	4,40	1,20		
	(2,81)	(2,45)	(-0,81; 0,02)	(2,66)	(3,36)	(-1,49; 3,89)	-0,57	
			-0,14			0,43	(-1,24; 0,10)	
			0,0593			0,2835	0,0951	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q6*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 7: Vergesslichkeit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	172	153	101	83	77		
	1,49	2,08	0,59	1,72	1,63	-0,17		
	(2,11)	(2,38)	(0,28;0,90)	(2,08)	(1,97)	(-0,67;0,33)	0,36	
			0,28			-0,08	(0,09;0,63)	
			0,0003			0,5056	0,0086	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q7*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	135	119	101	33	31		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,49	2,06	0,70	1,72	2,15	0,35		
	(2,11)	(2,60)	(0,19;1,20)	(2,08)	(2,64)	(-0,69;1,40)	0,16	
			0,33			0,17	(-0,37;0,69)	
			0,0073			0,4948	0,5449	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q7*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,5861
0	113	104	97	53	49	46		
	1,50	1,92	0,44	1,83	1,39	-0,46		
	(2,19)	(2,28)	(0,05;0,83)	(2,11)	(1,66)	(-1,10;0,19)	0,42	
			0,20			-0,21	(0,09;0,74)	
			0,0268			0,1601	0,0138	
≥1	82	68	56	48	34	31		
	1,46	2,32	0,84	1,60	1,97	0,26		
	(2,01)	(2,52)	(0,31;1,37)	(2,07)	(2,34)	(-0,57;1,08)	0,29	
			0,41			0,13	(-0,17;0,74)	
			0,0024			0,5280	0,2140	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6734
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	1,73	2,11	0,50	1,46	1,67	0,07		
	(2,34)	(2,35)	(-0,00;1,00)	(2,12)	(2,37)	(-0,88;1,02)	0,19	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,22			0,03	(-0,23;0,62)	
			0,0510			0,8869	0,3722	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	1,37	2,10	0,70	2,00	1,56	-0,27		
	(1,93)	(2,50)	(0,11;1,29)	(2,39)	(1,91)	(-1,27;0,73)	0,46	
			0,33			-0,13	(-0,06;0,98)	
			0,0218			0,5840	0,0799	
Unbekannt	52	45	37	30	23	21		
	1,29	2,02	0,57	1,80	1,65	-0,38		
	(1,99)	(2,29)	(0,04;1,09)	(1,69)	(1,43)	(-0,93;0,17)	0,50	
			0,30			-0,20	(0,08;0,92)	
			0,0347			0,1623	0,0202	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q7*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Vergesslichkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,5121

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	78	71	53	21	21		
	1,50	1,72	0,27	1,83	1,43	-0,24		
	(2,19)	(2,23)	(-0,32;0,85)	(2,11)	(2,52)	(-1,65;1,17)	0,23	
			0,12			-0,11	(-0,36;0,83)	
			0,3649			0,7283	0,4399	
≥1	82	57	48	48	12	10		
	1,46	2,53	1,33	1,60	3,42	1,60		
	(2,01)	(2,99)	(0,43;2,24)	(2,07)	(2,43)	(0,29;2,91)	-0,13	
			0,66			0,79	(-1,14;0,88)	
			0,0047			0,0224	0,7953	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7804
Positiv	75	52	47	41	14	13		
	1,73	1,83	0,32	1,46	1,57	0,38		
	(2,34)	(2,28)	(-0,45;1,09)	(2,12)	(3,06)	(-1,99;2,76)	-0,03	
			0,14			0,17	(-0,84;0,79)	
			0,4098			0,7301	0,9437	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	1,37	2,42	1,13	2,00	2,67	0,27		
	(1,93)	(2,96)	(0,22;2,03)	(2,39)	(2,39)	(-1,29;1,84)	0,41	
			0,54			0,13	(-0,49;1,31)	
			0,0159			0,7057	0,3632	
Unbekannt	52	38	32	30	7	7		
	1,29	1,95	0,72	1,80	2,43	0,43		
	(1,99)	(2,58)	(-0,35;1,79)	(1,69)	(2,23)	(-0,47;1,33)	0,15	
			0,38			0,23	(-1,07;1,38)	
			0,1801			0,2894	0,8012	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q7*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Vergesslichkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Vergesslichkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Vergesslichkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,4034
Ja	151	148	133	10	6	6		
	1,36	1,96	0,53	1,10	1,33	0,17		
	(2,07)	(2,33)	(0,19; 0,86)	(1,60)	(1,51)	(-0,62; 0,96)	0,18	
			0,26			0,08	(-0,61; 0,96)	
			0,0025			0,6109	0,6577	
Nein	40	24	20	90	77	71		
	2,08	2,83	1,00	1,80	1,65	-0,20		
	(2,26)	(2,57)	(0,14; 1,86)	(2,14)	(2,01)	(-0,74; 0,35)	0,55	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,46			-0,09	(0,04; 1,06)	
			0,0248			0,4718	0,0348	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,6480
Keine	40	24	20	90	77	71		
	2,08	2,83	1,00	1,80	1,65	-0,20		
	(2,26)	(2,57)	(0,14; 1,86)	(2,14)	(2,01)	(-0,74; 0,35)	0,55	
			0,46			-0,09	(0,04; 1,06)	
			0,0248			0,4718	0,0348	
Eine	73	70	65	9	5	5		
	1,18	1,76	0,68	1,22	1,40	0,00		
	(1,83)	(2,13)	(0,14; 1,21)	(1,64)	(1,67)	(-0,88; 0,88)	0,37	
			0,37			0,00	(-0,70; 1,45)	
			0,0139			1,0000	0,4899	
Zwei	78	78	68	1	1	1		
	1,53	2,14	0,38	0,00	1,00	1,00		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,28)	(2,50)	(-0,05; 0,81)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0809			n. b.	0,7314	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,6948
Keine	40	24	20	90	77	71		
	2,08	2,83	1,00	1,80	1,65	-0,20		
	(2,26)	(2,57)	(0,14; 1,86)	(2,14)	(2,01)	(-0,74; 0,35)	0,55	
			0,46			-0,09	(0,04; 1,06)	
			0,0248			0,4718	0,0348	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,67	2,18	0,87	1,50	4,00	1,00		
	(2,20)	(2,56)	(-0,18; 1,91)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,06	
			0,40			0,46	(-1,97; 1,84)	
			0,0966			n. b.	0,9464	
≥ 21 Tage	133	131	118	8	5	5		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,32	1,93	0,48	1,00	0,80	0,00		
	(2,06)	(2,31)	(0,12; 0,85)	(1,60)	(0,84)	(-0,88; 0,88)	0,24	
			0,24			0,00	(-0,63; 1,10)	
			0,0094			1,0000	0,5898	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q7*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Vergesslichkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Vergesslichkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Vergesslichkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1072
Ja	151	118	106	10	5	5		
	1,36	1,95	0,60	1,10	2,80	1,80		
	(2,07)	(2,44)	(0,09; 1,12)	(1,60)	(3,11)	(-0,42; 4,02)	-0,58	
			0,29			0,88	(-1,76; 0,60)	
			0,0229			0,0876	0,3289	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	2,08	2,82	1,46	1,80	2,04	0,08		
	(2,26)	(3,52)	(-0,64; 3,56)	(2,14)	(2,59)	(-1,12; 1,27)	0,64	
			0,67			0,04	(-0,36; 1,63)	
			0,1557			0,8958	0,2024	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,2616
Keine	40	17	13	90	28	26		
	2,08	2,82	1,46	1,80	2,04	0,08		
	(2,26)	(3,52)	(-0,64; 3,56)	(2,14)	(2,59)	(-1,12; 1,27)	0,64	
			0,67			0,04	(-0,36; 1,63)	
			0,1557			0,8958	0,2024	
Eine	73	56	51	9	4	4		
	1,18	1,54	0,49	1,22	3,00	1,75		
	(1,83)	(2,00)	(-0,27; 1,25)	(1,64)	(3,56)	(-1,53; 5,03)	-0,70	
			0,27			0,97	(-2,24; 0,85)	
			0,2033			0,1881	0,3699	
Zwei	78	62	55	1	1	1		
	1,53	2,32	0,71	0,00	2,00	2,00		
	(2,28)	(2,74)	(-0,02; 1,44)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0560			n. b.	0,6365	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,1122
Keine	40	17	13	90	28	26		
	2,08	2,82	1,46	1,80	2,04	0,08		
	(2,26)	(3,52)	(-0,64; 3,56)	(2,14)	(2,59)	(-1,12; 1,27)	0,64	
			0,67			0,04	(-0,36; 1,63)	
			0,1557			0,8958	0,2024	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,67	1,90	0,33	1,50				
	(2,20)	(2,77)	(-2,41; 3,08)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,15			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,7865			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	133	108	97	8	5	5		
	1,32	1,95	0,63	1,00	2,80	1,80		
	(2,06)	(2,42)	(0,10; 1,16)	(1,60)	(3,11)	(-0,42; 4,02)	-0,57	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,31			0,88	(-1,73; 0,58)	
			0,0201			0,0876	0,3267	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q7*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 8: Appetitlosigkeit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	173	155	99	83	77		
	2,02	4,29	2,45	1,67	1,90	0,34		
	(2,77)	(3,42)	(1,87;3,03)	(2,47)	(2,68)	(-0,15;0,83)	0,79	
			0,92			0,13	(0,46;1,12)	
			<0,0001			0,1722	<,0001	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q8*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	120	99	33	31		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,02	3,25	1,63	1,67	1,73	0,42		
	(2,77)	(3,10)	(0,99;2,26)	(2,47)	(2,63)	(-0,43;1,27)	0,45	
			0,61			0,16	(-0,04;0,95)	
			<0,0001			0,3224	0,0738	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q8*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,0980
0	113	105	98	52	49	46		
	1,57	4,15	2,79	1,10	1,35	0,09		
	(2,57)	(3,44)	(2,07;3,50)	(1,89)	(2,46)	(-0,47;0,64)	1,13	
			1,17			0,04	(0,67;1,60)	
			<0,0001			0,7541	<,0001	
>=1	82	68	57	47	34	31		
	2,65	4,51	1,88	2,30	2,71	0,71		
	(2,93)	(3,41)	(0,87;2,88)	(2,87)	(2,81)	(-0,20;1,62)	0,40	
			0,65			0,24	(-0,12;0,92)	
			0,0004			0,1234	0,1269	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7897
Positiv	74	65	59	41	33	30		
	1,51	3,48	2,27	1,49	1,24	0,00		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,69)	(3,23)	(1,21;3,33)	(2,44)	(2,06)	(-0,87;0,87)	0,87	
			0,87			0,00	(0,26;1,49)	
			<0,0001			1,0000	0,0058	
Negativ	68	62	57	29	27	26		
	2,59	4,39	2,04	1,31	1,33	0,31		
	(2,87)	(3,39)	(1,16;2,91)	(2,09)	(2,51)	(-0,34;0,95)	0,65	
			0,76			0,12	(0,14;1,16)	
			<0,0001			0,3345	0,0134	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	2,00	5,33	3,33	2,28	3,52	0,86		
	(2,66)	(3,51)	(2,23;4,43)	(2,80)	(3,06)	(-0,27;1,98)	0,91	
			1,23			0,32	(0,29;1,54)	
			<0,0001			0,1283	0,0047	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q8*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Appetitlosigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,2916

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	79	72	52	21	21		
	1,57	3,03	2,00	1,10	1,52	0,24		
	(2,57)	(3,18)	(1,30;2,70)	(1,89)	(2,56)	(-0,54;1,01)	0,74	
			0,84			0,10	(0,17;1,31)	
			<0,0001			0,5283	0,0118	
≥1	82	57	48	47	12	10		
	2,65	3,56	1,06	2,30	2,08	0,80		
	(2,93)	(2,98)	(-0,15;2,28)	(2,87)	(2,81)	(-1,60;3,20)	0,09	
			0,37			0,28	(-0,88;1,06)	
			0,0847			0,4707	0,8531	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4122
Positiv	74	53	47	41	14	13		
	1,51	2,91	2,19	1,49	1,50	0,62		
	(2,69)	(2,88)	(1,24;3,15)	(2,44)	(2,44)	(-0,33;1,56)	0,61	
			0,84			0,24	(-0,11;1,32)	
			<0,0001			0,1795	0,0966	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	29	12	11		
	2,59	3,24	0,68	1,31	1,17	0,64		
	(2,87)	(3,10)	(-0,54;1,89)	(2,09)	(2,33)	(-1,22;2,50)	0,01	
			0,25			0,24	(-0,91;0,94)	
			0,2663			0,4632	0,9750	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,00	3,74	1,97	2,28	3,14	-0,29		
	(2,66)	(3,41)	(0,74;3,20)	(2,80)	(3,29)	(-2,99;2,42)	0,83	
			0,73			-0,11	(-0,22;1,89)	
			0,0026			0,8049	0,1180	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q8*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Appetitlosigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Appetitlosigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=98)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,7002
Ja	151	148	134	10	6	6		
	1,80	4,35	2,59	2,60	4,67	1,83		
	(2,71)	(3,50)	(1,95; 3,23)	(3,10)	(4,03)	(-0,51; 4,17)	0,28	
			0,95			0,67	(-0,83; 1,39)	
			<0,0001			0,1000	0,6234	
Nein	40	25	21	88	77	71		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,68	3,96	1,57	1,58	1,69	0,21		
	(2,68)	(2,98)	(0,17; 2,97)	(2,39)	(2,46)	(-0,29; 0,71)	0,55	
			0,63			0,09	(0,08; 1,02)	
			0,0297			0,4019	0,0226	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,8520
Keine	40	25	21	88	77	71		
	2,68	3,96	1,57	1,58	1,69	0,21		
	(2,68)	(2,98)	(0,17; 2,97)	(2,39)	(2,46)	(-0,29; 0,71)	0,55	
			0,63			0,09	(0,08; 1,02)	
			0,0297			0,4019	0,0226	
Eine	72	69	64	9	5	5		
	1,79	4,00	2,28	2,67	4,60	1,60		
	(2,61)	(3,34)	(1,31; 3,26)	(3,28)	(4,51)	(-1,39; 4,59)	0,25	
			0,85			0,60	(-1,07; 1,57)	
			<0,0001			0,2116	0,7028	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Zwei	79	79	70	1	1	1		
	1,81	4,66	2,87	2,00	5,00	3,00		
	(2,82)	(3,62)	(2,02; 3,72)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,9715	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,8579
Keine	40	25	21	88	77	71		
	2,68	3,96	1,57	1,58	1,69	0,21		
	(2,68)	(2,98)	(0,17; 2,97)	(2,39)	(2,46)	(-0,29; 0,71)	0,55	
			0,63			0,09	(0,08; 1,02)	
			0,0297			0,4019	0,0226	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,28	3,47	2,53	7,50	9,00	3,00		
	(2,44)	(3,41)	(0,94; 4,13)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,19	
			1,04			1,24	(-2,82; 2,43)	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0042			n. b.	0,8774	
≥ 21 Tage	133	131	119	8	5	5		
	1,87	4,47	2,60	1,38	3,80	1,60		
	(2,75)	(3,50)	(1,90; 3,29)	(1,77)	(3,83)	(-1,39; 4,59)	0,37	
			0,96			0,59	(-0,90; 1,63)	
			<0,0001			0,2116	0,5658	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q8*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Appetitlosigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Appetitlosigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=98)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,5370
Ja	151	119	107	10	5	5		
	1,80	3,16	1,50	2,60	1,00	0,40		
	(2,71)	(3,05)	(0,81; 2,18)	(3,10)	(1,41)	(-1,48; 2,28)	0,40	
			0,55			0,15	(-0,76; 1,56)	
			<0,0001			0,5870	0,4961	
Nein	40	17	13	88	28	26		
	2,68	3,88	2,69	1,58	1,86	0,42		
	(2,68)	(3,44)	(0,74; 4,64)	(2,39)	(2,79)	(-0,57; 1,42)	0,91	
			1,08			0,17	(0,16; 1,67)	
			0,0109			0,3905	0,0195	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,7915
Keine	40	17	13	88	28	26		
	2,68	3,88	2,69	1,58	1,86	0,42		
	(2,68)	(3,44)	(0,74; 4,64)	(2,39)	(2,79)	(-0,57; 1,42)	0,91	
			1,08			0,17	(0,16; 1,67)	
			0,0109			0,3905	0,0195	
Eine	72	57	51	9	4	4		
	1,79	3,09	1,35	2,67	0,75	0,50		
	(2,61)	(2,98)	(0,23; 2,48)	(3,28)	(1,50)	(-2,26; 3,26)	0,32	
			0,50			0,19	(-1,20; 1,83)	
			0,0194			0,6042	0,6758	
Zwei	79	62	56	1	1	1		
	1,81	3,23	1,63	2,00	2,00	0,00		
	(2,82)	(3,14)	(0,78; 2,47)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0003			n. b.	0,6097	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5545
Keine	40	17	13	88	28	26		
	2,68	3,88	2,69	1,58	1,86	0,42		
	(2,68)	(3,44)	(0,74; 4,64)	(2,39)	(2,79)	(-0,57; 1,42)	0,91	
			1,08			0,17	(0,16; 1,67)	
			0,0109			0,3905	0,0195	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,28	1,60	1,00	7,50				
	(2,44)	(3,10)	(-1,43; 3,43)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,41			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,3706			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	133	109	98	8	5	5		
	1,87	3,30	1,54	1,38	1,00	0,40		
	(2,75)	(3,02)	(0,82; 2,26)	(1,77)	(1,41)	(-1,48; 2,28)	0,42	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,57			0,15	(-0,77; 1,61)	
			<0,0001			0,5870	0,4844	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q8*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 9: Schläfrigkeit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	172	154	99	82	75		
	2,71	3,80	1,07	2,29	3,18	0,68		
	(2,68)	(2,76)	(0,62;1,52)	(2,48)	(2,90)	(0,07;1,29)	0,15	
			0,41			0,26	(-0,14;0,44)	
			<0,0001			0,0294	0,3165	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q9*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	136	121	99	33	30		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,71	3,04	0,56	2,29	2,45	0,20		
	(2,68)	(2,76)	(0,02;1,11)	(2,48)	(2,80)	(-0,75;1,15)	0,14	
			0,22			0,08	(-0,31;0,59)	
			0,0432			0,6709	0,5468	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q9*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1052
0	113	103	96	52	49	46		
	2,42	3,89	1,43	1,73	2,51	0,54		
	(2,55)	(2,91)	(0,90;1,95)	(2,24)	(2,71)	(-0,21;1,30)	0,36	
			0,58			0,22	(-0,01;0,73)	
			<0,0001			0,1558	0,0583	
≥1	83	69	58	47	33	29		
	3,11	3,67	0,48	2,91	4,18	0,90		
	(2,81)	(2,55)	(-0,33;1,30)	(2,59)	(2,93)	(-0,18;1,97)	-0,15	
			0,18			0,33	(-0,65;0,35)	
			0,2408			0,0994	0,5479	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4414
Positiv	75	64	59	41	32	29		
	2,45	3,66	1,08	1,78	2,31	0,76		
	(2,61)	(2,72)	(0,39;1,78)	(2,22)	(2,84)	(-0,15;1,67)	0,13	
			0,44			0,31	(-0,34;0,60)	
			0,0027			0,0998	0,5779	
Negativ	68	63	57	29	27	25		
	2,94	3,63	0,63	2,31	3,30	0,72		
	(2,68)	(2,61)	(-0,22;1,49)	(2,56)	(2,91)	(-0,52;1,96)	-0,03	
			0,24			0,27	(-0,60;0,54)	
			0,1451			0,2408	0,9074	
Unbekannt	53	45	38	29	23	21		
	2,79	4,24	1,71	3,00	4,26	0,52		
	(2,80)	(3,04)	(0,94;2,48)	(2,63)	(2,70)	(-0,69;1,74)	0,43	
			0,62			0,19	(-0,06;0,92)	
			<0,0001			0,3804	0,0814	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q9*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schläfrigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,6102
0	113	79	72	52	21	21		
	2,42	2,86	0,67	1,73	2,00	0,48		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,55)	(2,75)	(0,03;1,30)	(2,24)	(2,63)	(-0,70;1,65)	0,08	
			0,27			0,19	(-0,46;0,61)	
			0,0398			0,4079	0,7747	
>1	83	57	49	47	12	9		
	3,11	3,30	0,41	2,91	3,25	-0,44		
	(2,81)	(2,77)	(-0,59;1,40)	(2,59)	(3,02)	(-2,37;1,48)	0,31	
			0,15			-0,16	(-0,58;1,20)	
			0,4143			0,6091	0,4856	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5660
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,45	2,49	0,19	1,78	1,43	0,31		
	(2,61)	(2,28)	(-0,55;0,92)	(2,22)	(2,68)	(-1,56;2,18)	-0,05	
			0,08			0,12	(-0,72;0,62)	
			0,6103			0,7260	0,8854	
Negativ	68	45	40	29	12	10		
	2,94	3,47	0,50	2,31	3,00	0,40		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,68)	(2,82)	(-0,57;1,57)	(2,56)	(2,56)	(-1,42;2,22)	0,04	
			0,19			0,15	(-0,83;0,90)	
			0,3501			0,6314	0,9301	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,79	3,32	1,18	3,00	3,57	-0,29		
	(2,80)	(3,21)	(0,02;2,34)	(2,63)	(3,10)	(-1,67;1,10)	0,54	
			0,43			-0,10	(-0,40;1,47)	
			0,0456			0,6314	0,2553	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q9*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Schläfrigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schläfrigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schläfrigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=98)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0429
Ja	152	147	133	9	6	5		
	2,74	3,80	0,95	1,89	4,67	2,60		
	(2,73)	(2,73)	(0,46; 1,45)	(2,26)	(3,39)	(-1,29; 6,49)	-0,61	
			0,35			0,96	(-1,56; 0,35)	
			0,0002			0,1369	0,2114	
Nein	40	25	21	89	76	70		
	2,75	3,80	1,81	2,36	3,07	0,54		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,48)	(3,00)	(0,69; 2,93)	(2,51)	(2,85)	(-0,07; 1,16)	0,51	
			0,72			0,22	(0,00; 1,01)	
			0,0031			0,0834	0,0497	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,1168
Keine	40	25	21	89	76	70		
	2,75	3,80	1,81	2,36	3,07	0,54		
	(2,48)	(3,00)	(0,69; 2,93)	(2,51)	(2,85)	(-0,07; 1,16)	0,51	
			0,72			0,22	(0,00; 1,01)	
			0,0031			0,0834	0,0497	
Eine	73	69	64	8	5	4		
	2,85	3,75	0,84	2,13	5,20	2,75		
	(2,68)	(2,45)	(0,08; 1,61)	(2,30)	(3,49)	(-2,97; 8,47)	-0,72	
			0,32			1,04	(-1,92; 0,49)	
			0,0319			0,2234	0,2374	
Zwei	79	78	69	1	1	1		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,63	3,85	1,06	0,00	2,00	2,00		
	(2,79)	(2,98)	(0,41; 1,70)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0016			n. b.	0,7280	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,0892
Keine	40	25	21	89	76	70		
	2,75	3,80	1,81	2,36	3,07	0,54		
	(2,48)	(3,00)	(0,69; 2,93)	(2,51)	(2,85)	(-0,07; 1,16)	0,51	
			0,72			0,22	(0,00; 1,01)	
			0,0031			0,0834	0,0497	
<21 Tage	18	16	14	2	1	1		
	2,28	4,00	2,00	5,50	7,00	1,00		
	(2,47)	(2,94)	(0,72; 3,28)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,42	
			0,83			0,42	(-1,65; 2,48)	
			0,0050			n. b.	0,6704	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	134	131	119	7	5	4		
	2,80	3,78	0,83	0,86	4,20	3,00		
	(2,77)	(2,72)	(0,30; 1,36)	(1,07)	(3,56)	(-2,51; 8,51)	-0,80	
			0,31			1,11	(-1,89; 0,29)	
			0,0023			0,1817	0,1484	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q9*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Schläfrigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schläfrigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schläfrigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,2112
Ja	152	119	108	9	5	4		
	2,74	3,03	0,39	1,89	2,80	0,75		
	(2,73)	(2,68)	(-0,18; 0,96)	(2,26)	(3,42)	(-1,97; 3,47)	-0,13	
			0,14			0,28	(-1,23; 0,97)	
			0,1773			0,4444	0,8104	
Nein	40	17	13	89	28	26		
	2,75	3,12	2,00	2,36	2,39	0,12		
	(2,48)	(3,33)	(0,09; 3,91)	(2,51)	(2,74)	(-0,96; 1,20)	0,75	
			0,80			0,05	(-0,03; 1,54)	
			0,0417			0,8276	0,0584	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,4244
Keine	40	17	13	89	28	26		
	2,75	3,12	2,00	2,36	2,39	0,12		
	(2,48)	(3,33)	(0,09; 3,91)	(2,51)	(2,74)	(-0,96; 1,20)	0,75	
			0,80			0,05	(-0,03; 1,54)	
			0,0417			0,8276	0,0584	
Eine	73	57	52	8	4	3		
	2,85	3,00	0,15	2,13	3,25	0,67		
	(2,68)	(2,41)	(-0,66; 0,97)	(2,30)	(3,77)	(-4,50; 5,84)	-0,19	
			0,06			0,25	(-1,50; 1,11)	
			0,7062			0,6349	0,7669	
Zwei	79	62	56	1	1	1		
	2,63	3,06	0,61	0,00	1,00	1,00		
	(2,79)	(2,93)	(-0,20; 1,42)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1396			n. b.	0,8983	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,1831
Keine	40	17	13	89	28	26		
	2,75	3,12	2,00	2,36	2,39	0,12		
	(2,48)	(3,33)	(0,09; 3,91)	(2,51)	(2,74)	(-0,96; 1,20)	0,75	
			0,80			0,05	(-0,03; 1,54)	
			0,0417			0,8276	0,0584	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	2,28	3,80	1,89	5,50				
	(2,47)	(3,39)	(0,11; 3,67)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,79			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0401			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	109	99	7	5	4		
	2,80	2,96	0,25	0,86	2,80	0,75		
	(2,77)	(2,62)	(-0,35; 0,85)	(1,07)	(3,42)	(-1,97; 3,47)	-0,18	
			0,09			0,28	(-1,29; 0,92)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4045			0,4444	0,7433	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q9*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 10: Mundtrockenheit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	172	154	101	82	76		
	2,60	4,24	1,92	2,41	2,51	0,14		
	(2,98)	(3,10)	(1,40;2,45)	(2,74)	(2,83)	(-0,45;0,74)	0,61	
			0,66			0,05	(0,32;0,91)	
			<0,0001			0,6270	<,0001	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q10*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	196	135	120	101	33	31		
	2,60	3,16	1,04	2,41	2,00	-0,19		
	(2,98)	(2,93)	(0,53;1,55)	(2,74)	(2,40)	(-1,01;0,62)	0,43	
			0,36			-0,07	(0,05;0,80)	
			<0,0001			0,6320	0,0255	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q10*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,0043
0	113	103	96	53	48	45		
	2,28	4,50	2,54	1,68	1,67	-0,20		
	(2,86)	(3,06)	(1,92;3,17)	(2,53)	(2,16)	(-1,01;0,61)	0,99	
			0,92			-0,07	(0,61;1,38)	
			<0,0001			0,6198	<,0001	
≥1	83	69	58	48	34	31		
	3,04	3,84	0,90	3,21	3,71	0,65		
	(3,09)	(3,14)	(0,01;1,78)	(2,77)	(3,23)	(-0,23;1,52)	0,08	
			0,30			0,22	(-0,37;0,54)	
			0,0478			0,1430	0,7138	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,9627
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,33	4,08	2,08	2,00	2,03	0,41		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,80)	(3,04)	(1,26;2,91)	(2,53)	(2,36)	(-0,23;1,06)	0,62	
			0,77			0,15	(0,15;1,08)	
			<0,0001			0,2009	0,0099	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,94	4,40	1,79	2,33	2,15	-0,15		
	(3,16)	(3,22)	(0,78;2,79)	(2,64)	(2,98)	(-1,43;1,13)	0,64	
			0,59			-0,05	(0,08;1,21)	
			0,0008			0,8066	0,0253	
Unbekannt	53	45	38	30	23	21		
	2,55	4,24	1,87	3,03	3,61	0,14		
	(3,01)	(3,09)	(0,97;2,76)	(3,08)	(3,04)	(-1,16;1,45)	0,57	
			0,62			0,05	(0,07;1,07)	
			0,0001			0,8218	0,0259	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q10*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Mundtrockenheit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,2679

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	79	72	53	21	21		
	2,28	3,18	1,21	1,68	1,29	-0,48		
	(2,86)	(2,88)	(0,59;1,83)	(2,53)	(2,33)	(-1,44;0,49)	0,61	
			0,44			-0,17	(0,16;1,06)	
			0,0002			0,3139	0,0084	
≥1	83	56	48	48	12	10		
	3,04	3,13	0,79	3,21	3,25	0,40		
	(3,09)	(3,02)	(-0,11;1,70)	(2,77)	(2,05)	(-1,36;2,16)	0,13	
			0,27			0,13	(-0,57;0,84)	
			0,0847			0,6193	0,7104	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5759
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,33	2,72	0,77	2,00	1,64	0,23		
	(2,80)	(2,54)	(-0,02;1,56)	(2,53)	(2,17)	(-0,82;1,28)	0,20	
			0,28			0,09	(-0,39;0,79)	
			0,0558			0,6410	0,5014	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,94	3,69	1,15	2,33	1,92	-0,64		
	(3,16)	(3,29)	(0,14;2,16)	(2,64)	(2,35)	(-2,72;1,45)	0,59	
			0,38			-0,21	(-0,12;1,31)	
			0,0271			0,5124	0,1026	
Unbekannt	53	37	32	30	7	7		
	2,55	3,14	1,31	3,03	2,86	-0,29		
	(3,01)	(2,95)	(0,39;2,24)	(3,08)	(3,02)	(-1,56;0,99)	0,53	
			0,43			-0,09	(-0,15;1,20)	
			0,0070			0,6036	0,1217	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q10*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Mundtrockenheit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Mundtrockenheit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Mundtrockenheit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0290
Ja	152	148	134	10	6	6		
	2,49	4,23	1,83	3,00	5,67	2,50		
	(2,93)	(3,10)	(1,26; 2,40)	(2,75)	(2,34)	(-0,22; 5,22)	-0,23	
			0,63			0,86	(-1,16; 0,70)	
			<0,0001			0,0643	0,6267	
Nein	40	24	20	90	76	70		
	2,90	4,29	2,55	2,37	2,26	-0,06		
	(3,08)	(3,20)	(1,13; 3,97)	(2,75)	(2,72)	(-0,65; 0,54)	0,91	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,89			-0,02	(0,45; 1,38)	
			0,0013			0,8490	0,0002	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,0662
Keine	40	24	20	90	76	70		
	2,90	4,29	2,55	2,37	2,26	-0,06		
	(3,08)	(3,20)	(1,13; 3,97)	(2,75)	(2,72)	(-0,65; 0,54)	0,91	
			0,89			-0,02	(0,45; 1,38)	
			0,0013			0,8490	0,0002	
Eine	73	70	65	9	5	5		
	2,49	4,00	1,46	2,89	5,40	2,40		
	(2,91)	(3,01)	(0,71; 2,21)	(2,89)	(2,51)	(-1,18; 5,98)	-0,32	
			0,50			0,83	(-1,29; 0,64)	
			0,0002			0,1360	0,5065	
Zwei	79	78	69	1	1	1		
	2,49	4,44	2,17	4,00	7,00	3,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,97)	(3,18)	(1,32; 3,03)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,8187	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,0760
Keine	40	24	20	90	76	70		
	2,90	4,29	2,55	2,37	2,26	-0,06		
	(3,08)	(3,20)	(1,13; 3,97)	(2,75)	(2,72)	(-0,65; 0,54)	0,91	
			0,89			-0,02	(0,45; 1,38)	
			0,0013			0,8490	0,0002	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,94	5,18	3,67	5,00	5,00	2,00		
	(2,60)	(3,05)	(2,02; 5,31)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,64	
			1,40			0,77	(-1,88; 3,15)	
			0,0003			n. b.	0,5952	
≥ 21 Tage	134	131	119	8	5	5		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,57	4,11	1,60	2,50	5,80	2,60		
	(2,97)	(3,09)	(1,00; 2,20)	(2,67)	(2,59)	(-0,98; 6,18)	-0,34	
			0,54			0,88	(-1,35; 0,67)	
			<0,0001			0,1138	0,5059	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q10*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Mundtrockenheit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Mundtrockenheit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Mundtrockenheit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1796
Ja	152	118	107	10	5	5		
	2,49	3,23	0,94	3,00	2,60	0,80		
	(2,93)	(2,96)	(0,42; 1,47)	(2,75)	(2,70)	(-3,07; 4,67)	0,05	
			0,32			0,27	(-0,80; 0,90)	
			0,0005			0,5965	0,9087	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	2,90	2,65	1,85	2,37	1,89	-0,38		
	(3,08)	(2,69)	(-0,33; 4,02)	(2,75)	(2,38)	(-1,21; 0,44)	0,78	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,65			-0,13	(0,14; 1,42)	
			0,0894			0,3458	0,0179	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,1211
Keine	40	17	13	90	28	26		
	2,90	2,65	1,85	2,37	1,89	-0,38		
	(3,08)	(2,69)	(-0,33; 4,02)	(2,75)	(2,38)	(-1,21; 0,44)	0,78	
			0,65			-0,13	(0,14; 1,42)	
			0,0894			0,3458	0,0179	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,49	3,00	0,50	2,89	2,75	1,50		
	(2,91)	(2,82)	(-0,21; 1,21)	(2,89)	(3,10)	(-3,45; 6,45)	-0,34	
			0,17			0,52	(-1,27; 0,58)	
			0,1631			0,4058	0,4587	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	2,49	3,44	1,36	4,00	2,00	-2,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,97)	(3,10)	(0,60; 2,13)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0008			n. b.	0,2452	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,1192
Keine	40	17	13	90	28	26		
	2,90	2,65	1,85	2,37	1,89	-0,38		
	(3,08)	(2,69)	(-0,33; 4,02)	(2,75)	(2,38)	(-1,21; 0,44)	0,78	
			0,65			-0,13	(0,14; 1,42)	
			0,0894			0,3458	0,0179	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,94	4,50	3,78	5,00				
	(2,60)	(3,54)	(1,83; 5,73)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			1,45			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0021			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	108	98	8	5	5		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,57	3,11	0,68	2,50	2,60	0,80		
	(2,97)	(2,89)	(0,16; 1,20)	(2,67)	(2,70)	(-3,07; 4,67)	-0,04	
			0,23			0,27	(-0,85; 0,77)	
			0,0107			0,5965	0,9231	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q10*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 11: Gefühl von Traurigkeit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	174	156	100	82	76		
	2,40	2,99	0,49	2,24	2,54	0,36		
	(2,70)	(3,08)	(-0,04;1,02)	(2,49)	(2,68)	(-0,21;0,92)	0,05	
			0,19			0,14	(-0,27;0,38)	
			0,0673			0,2127	0,7489	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q11*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	136	121	100	33	31		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,40	2,46	0,21	2,24	2,48	0,29		
	(2,70)	(2,76)	(-0,33;0,74)	(2,49)	(3,15)	(-0,81;1,39)	-0,03	
			0,08			0,11	(-0,48;0,42)	
			0,4472			0,5929	0,8893	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q11*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1331
0	113	105	98	52	48	45		
	2,19	2,93	0,77	2,00	2,13	0,11		
	(2,63)	(3,05)	(0,07;1,46)	(2,52)	(2,55)	(-0,46;0,68)	0,25	
			0,29			0,04	(-0,17;0,67)	
			0,0318			0,6964	0,2392	
≥1	83	69	58	48	34	31		
	2,69	3,09	0,03	2,50	3,12	0,71		
	(2,78)	(3,15)	(-0,78;0,85)	(2,45)	(2,79)	(-0,43;1,85)	-0,25	
			0,01			0,27	(-0,77;0,26)	
			0,9324			0,2138	0,3292	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6240
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,19	2,58	0,23	2,49	2,69	0,55		
	(2,57)	(2,86)	(-0,56;1,03)	(2,79)	(2,67)	(-0,45;1,55)	-0,12	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,09			0,21	(-0,62;0,38)	
			0,5599			0,2676	0,6337	
Negativ	68	63	57	30	27	26		
	2,85	3,02	0,16	2,00	2,04	-0,12		
	(2,85)	(2,94)	(-0,79;1,11)	(2,24)	(2,38)	(-1,05;0,82)	0,10	
			0,06			-0,04	(-0,47;0,67)	
			0,7400			0,8019	0,7225	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	2,11	3,54	1,38	2,14	2,91	0,67		
	(2,65)	(3,53)	(0,31;2,46)	(2,31)	(3,04)	(-0,44;1,78)	0,28	
			0,55			0,26	(-0,37;0,93)	
			0,0129			0,2242	0,3865	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q11*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gefühl von Traurigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,3487

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	79	72	52	21	21		
	2,19	2,30	0,21	2,00	1,90	-0,10		
	(2,63)	(2,69)	(-0,45;0,87)	(2,52)	(2,88)	(-1,37;1,18)	0,12	
			0,08			-0,04	(-0,42;0,65)	
			0,5310			0,8781	0,6640	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,69	2,68	0,20	2,50	3,50	1,10		
	(2,78)	(2,86)	(-0,73;1,14)	(2,45)	(3,48)	(-1,30;3,50)	-0,34	
			0,08			0,41	(-1,19;0,52)	
			0,6619			0,3260	0,4321	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4618
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,19	1,98	-0,23	2,49	2,36	0,23		
	(2,57)	(2,38)	(-0,92;0,46)	(2,79)	(3,05)	(-1,91;2,37)	-0,17	
			-0,09			0,09	(-0,80;0,46)	
			0,5097			0,8181	0,5829	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,85	2,96	0,23	2,00	2,42	0,82		
	(2,85)	(2,96)	(-0,81;1,26)	(2,24)	(3,26)	(-1,30;2,94)	-0,22	
			0,08			0,31	(-1,04;0,60)	
			0,6628			0,4101	0,5911	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,11	2,55	0,82	2,14	2,86	-0,43		
	(2,65)	(2,96)	(-0,38;2,02)	(2,31)	(3,63)	(-1,72;0,86)	0,49	
			0,32			-0,17	(-0,56;1,54)	
			0,1747			0,4481	0,3485	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q11*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Gefühl von Traurigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Gefühl von Traurigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1431
Ja	152	149	135	10	6	6		
	2,48	2,91	0,34	2,70	3,83	1,33		
	(2,80)	(3,05)	(-0,22; 0,91)	(3,06)	(3,13)	(-1,03; 3,70)	-0,35	
			0,12			0,47	(-1,32; 0,61)	
			0,2354			0,2065	0,4707	
Nein	40	25	21	89	76	70		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,03	3,48	1,48	2,21	2,43	0,27		
	(2,15)	(3,31)	(-0,08; 3,03)	(2,43)	(2,64)	(-0,32; 0,86)	0,51	
			0,63			0,12	(-0,06; 1,08)	
			0,0615			0,3627	0,0781	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,2944
Keine	40	25	21	89	76	70		
	2,03	3,48	1,48	2,21	2,43	0,27		
	(2,15)	(3,31)	(-0,08; 3,03)	(2,43)	(2,64)	(-0,32; 0,86)	0,51	
			0,63			0,12	(-0,06; 1,08)	
			0,0615			0,3627	0,0781	
Eine	73	70	65	9	5	5		
	2,16	2,63	0,38	2,56	3,20	1,00		
	(2,53)	(2,84)	(-0,35; 1,12)	(3,21)	(3,03)	(-1,91; 3,91)	-0,24	
			0,15			0,38	(-1,29; 0,81)	
			0,3024			0,3943	0,6544	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Zwei	79	79	70	1	1	1		
	2,77	3,16	0,30	4,00	7,00	3,00		
	(3,02)	(3,21)	(-0,57; 1,17)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4915			n. b.	0,4626	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,2032
Keine	40	25	21	89	76	70		
	2,03	3,48	1,48	2,21	2,43	0,27		
	(2,15)	(3,31)	(-0,08; 3,03)	(2,43)	(2,64)	(-0,32; 0,86)	0,51	
			0,63			0,12	(-0,06; 1,08)	
			0,0615			0,3627	0,0781	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,00	3,65	1,13	7,00	4,00	-1,00		
	(3,07)	(2,80)	(-0,62; 2,88)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,70	
			0,37			-0,33	(-1,59; 2,99)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1864			n. b.	0,5238	
≥ 21 Tage	134	132	120	8	5	5		
	2,41	2,82	0,24	1,63	3,80	1,80		
	(2,77)	(3,07)	(-0,36; 0,85)	(2,07)	(3,49)	(-0,89; 4,49)	-0,57	
			0,09			0,66	(-1,66; 0,52)	
			0,4297			0,1369	0,3042	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q11*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Gefühl von Traurigkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Gefühl von Traurigkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,7798
Ja	152	119	108	10	5	5		
	2,48	2,45	0,09	2,70	1,20	-0,20		
	(2,80)	(2,76)	(-0,49; 0,68)	(3,06)	(2,68)	(-2,42; 2,02)	0,10	
			0,03			-0,07	(-0,87; 1,08)	
			0,7534			0,8149	0,8326	
Nein	40	17	13	89	28	26		
	2,03	2,59	1,15	2,21	2,71	0,38		
	(2,15)	(2,85)	(-0,12; 2,43)	(2,43)	(3,22)	(-0,90; 1,67)	0,33	
			0,49			0,16	(-0,52; 1,17)	
			0,0728			0,5441	0,4374	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,6610
Keine	40	17	13	89	28	26		
	2,03	2,59	1,15	2,21	2,71	0,38		
	(2,15)	(2,85)	(-0,12; 2,43)	(2,43)	(3,22)	(-0,90; 1,67)	0,33	
			0,49			0,16	(-0,52; 1,17)	
			0,0728			0,5441	0,4374	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,16	2,30	0,21	2,56	0,00	-0,75		
	(2,53)	(2,65)	(-0,53; 0,96)	(3,21)	(0,00)	(-3,14; 1,64)	0,37	
			0,08			-0,29	(-0,68; 1,42)	
			0,5709			0,3910	0,4829	
Zwei	79	62	56	1	1	1		
	2,77	2,58	-0,02	4,00	6,00	2,00		
	(3,02)	(2,87)	(-0,93; 0,89)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,9687			n. b.	0,5579	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7800
Keine	40	17	13	89	28	26		
	2,03	2,59	1,15	2,21	2,71	0,38		
	(2,15)	(2,85)	(-0,12; 2,43)	(2,43)	(3,22)	(-0,90; 1,67)	0,33	
			0,49			0,16	(-0,52; 1,17)	
			0,0728			0,5441	0,4374	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,00	2,30	0,11	7,00				
	(3,07)	(2,67)	(-1,24; 1,47)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,04			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,8548			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	109	99	8	5	5		
	2,41	2,46	0,09	1,63	1,20	-0,20		
	(2,77)	(2,78)	(-0,54; 0,72)	(2,07)	(2,68)	(-2,42; 2,02)	0,11	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,03			-0,07	(-0,93; 1,14)	
			0,7748			0,8149	0,8387	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q11*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 12: Erbrechen

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Erbrechen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	173	155	100	83	77		
	0,57	1,14	0,70	0,30	0,48	0,27		
	(1,80)	(2,32)	(0,30;1,09)	(0,99)	(1,20)	(0,01;0,54)	0,27	
			0,44			0,17	(-0,10;0,64)	
			0,0006			0,0435	0,1552	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q12*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Erbrechen Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	136	121	100	33	31		
	0,57	0,63	0,15	0,30	0,18	0,06		
	(1,80)	(1,63)	(-0,22;0,51)	(0,99)	(0,39)	(-0,07;0,20)	0,05	
			0,09			0,04	(-0,41;0,51)	
			0,4212			0,3253	0,8185	
			n. b.				n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q12*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Erbrechen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)	Placebo (N=100)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1058
0	113	104	97	52	49	46		
	0,26	1,17	1,05	0,15	0,41	0,26		
	(1,30)	(2,41)	(0,61;1,49)	(0,54)	(1,14)	(-0,11;0,63)	0,71	
			0,94			0,23	(0,09;1,32)	
			<0,0001			0,1655	0,0242	
≥1	83	69	58	48	34	31		
	0,99	1,10	0,10	0,46	0,59	0,29		
	(2,26)	(2,19)	(-0,64;0,84)	(1,30)	(1,31)	(-0,09;0,67)	-0,10	
			0,05			0,15	(-0,63;0,44)	
			0,7805			0,1303	0,7226	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2794
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	0,40	0,97	0,72	0,24	0,45	0,27		
	(1,52)	(2,10)	(0,14;1,29)	(0,73)	(1,25)	(-0,31;0,85)	0,35	
			0,55			0,21	(-0,35;1,04)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0151			0,3545	0,3225	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	0,63	0,68	0,14	0,40	0,41	0,23		
	(1,86)	(1,53)	(-0,38;0,67)	(1,45)	(1,01)	(-0,06;0,52)	-0,05	
			0,08			0,13	(-0,50;0,40)	
			0,5873			0,1101	0,8252	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	0,72	2,02	1,46	0,28	0,61	0,33		
	(2,10)	(3,15)	(0,41;2,52)	(0,70)	(1,37)	(-0,13;0,80)	0,65	
			0,84			0,19	(-0,19;1,49)	
			0,0078			0,1485	0,1279	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q12*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Erbrechen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,5731
0	113	79	72	52	21	21		
	0,26	0,49	0,31	0,15	0,14	0,05		
	(1,30)	(1,51)	(-0,12;0,73)	(0,54)	(0,36)	(-0,05;0,15)	0,23	
			0,27			0,04	(-0,48;0,94)	
			0,1570			0,3293	0,5185	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	0,99	0,82	-0,08	0,46	0,25	0,10		
	(2,26)	(1,77)	(-0,74;0,58)	(1,30)	(0,45)	(-0,31;0,51)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-0,84;0,66)	
			0,8055			0,5911	0,8068	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8186

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	0,40	0,66	0,31	0,24	0,14	0,08		
	(1,52)	(1,59)	(-0,17;0,80)	(0,73)	(0,36)	(-0,09;0,24)	0,18	
			0,24			0,06	(-0,54;0,90)	
			0,1999			0,3370	0,6153	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	0,63	0,47	-0,15	0,40	0,17	0,09		
	(1,86)	(1,22)	(-0,73;0,43)	(1,45)	(0,39)	(-0,11;0,29)	-0,14	
			-0,09			0,05	(-0,78;0,50)	
			0,6050			0,3409	0,6659	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	0,72	0,79	0,27	0,28	0,29	0,00		
	(2,10)	(2,07)	(-0,67;1,22)	(0,70)	(0,49)	(-0,53;0,53)	0,16	
			0,16			0,00	(-1,04;1,35)	
			0,5618			1,0000	0,7916	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q12*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Erbrechen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Erbrechen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Erbrechen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0522
Ja	152	148	134	10	6	6		
	0,55	1,01	0,60	0,70	2,17	1,50		
	(1,81)	(2,23)	(0,18; 1,03)	(1,49)	(2,40)	(-0,96; 3,96)	-0,50	
			0,34			0,84	(-1,65; 0,65)	
			0,0061			0,1780	0,3935	
Nein	40	25	21	89	77	71		
	0,63	1,92	1,29	0,26	0,35	0,17		
	(1,85)	(2,68)	(0,30; 2,27)	(0,92)	(0,97)	(-0,06; 0,40)	0,87	
			1,00			0,13	(0,36; 1,39)	
			0,0134			0,1469	0,0011	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,1391
Keine	40	25	21	89	77	71		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,63	1,92	1,29	0,26	0,35	0,17		
	(1,85)	(2,68)	(0,30; 2,27)	(0,92)	(0,97)	(-0,06; 0,40)	0,87	
			1,00			0,13	(0,36; 1,39)	
			0,0134			0,1469	0,0011	
Eine	73	70	65	9	5	5		
	0,68	1,00	0,52	0,78	2,20	1,40		
	(1,96)	(2,09)	(-0,16; 1,20)	(1,56)	(2,68)	(-1,84; 4,64)	-0,46	
			0,27			0,73	(-1,77; 0,86)	
			0,1286			0,2962	0,4915	
Zwei	79	78	69	1	1	1		
	0,42	1,03	0,68	0,00	2,00	2,00		
	(1,66)	(2,37)	(0,13; 1,23)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0163			n. b.	0,5706	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,0976

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine	40	25	21	89	77	71		
	0,63	1,92	1,29	0,26	0,35	0,17		
	(1,85)	(2,68)	(0,30; 2,27)	(0,92)	(0,97)	(-0,06; 0,40)	0,87	
			1,00			0,13	(0,36; 1,39)	
			0,0134			0,1469	0,0011	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	0,72	1,24	1,13	3,50	4,00	0,00		
	(2,27)	(2,17)	(0,18; 2,09)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,51	
			0,51			0,00	(-1,22; 2,24)	
			0,0235			n. b.	0,5353	
≥ 21 Tage	134	131	119	8	5	5		
	0,52	0,98	0,54	0,00	1,80	1,80		
	(1,75)	(2,25)	(0,07; 1,01)	(0,00)	(2,49)	(-1,29; 4,89)	-0,74	
			0,32			1,06	(-2,12; 0,63)	
			0,0255			0,1813	0,2878	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q12*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Erbrechen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Erbrechen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Erbrechen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)	Placebo (N=99)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,8730
Ja	152	119	108	10	5	5		
	0,55	0,55	0,15	0,70	0,20	0,20		
	(1,81)	(1,46)	(-0,25; 0,54)	(1,49)	(0,45)	(-0,36; 0,76)	-0,03	
			0,08			0,11	(-1,06; 1,00)	
			0,4582			0,3739	0,9556	
Nein	40	17	13	89	28	26		
	0,63	1,18	0,15	0,26	0,18	0,04		
	(1,85)	(2,51)	(-0,89; 1,20)	(0,92)	(0,39)	(-0,10; 0,18)	0,09	
			0,12			0,03	(-0,46; 0,64)	
			0,7533			0,5739	0,7415	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,8838
Keine	40	17	13	89	28	26		
	0,63	1,18	0,15	0,26	0,18	0,04		
	(1,85)	(2,51)	(-0,89; 1,20)	(0,92)	(0,39)	(-0,10; 0,18)	0,09	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,12			0,03	(-0,46; 0,64)	
			0,7533			0,5739	0,7415	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	0,68	0,63	0,13	0,78	0,00	0,00		
	(1,96)	(1,79)	(-0,52; 0,79)	(1,56)	(0,00)	(0,00; 0,00)	0,07	
			0,07			0,00	(-1,17; 1,31)	
			0,6826			n. b.	0,9104	
Zwei	79	62	56	1	1	1		
	0,42	0,48	0,16	0,00	1,00	1,00		
	(1,66)	(1,08)	(-0,32; 0,64)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5012			n. b.	0,6414	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,8067
Keine	40	17	13	89	28	26		
	0,63	1,18	0,15	0,26	0,18	0,04		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,85)	(2,51)	(-0,89; 1,20)	(0,92)	(0,39)	(-0,10; 0,18)	0,09	
			0,12			0,03	(-0,46; 0,64)	
			0,7533			0,5739	0,7415	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	0,72	1,40	1,11	3,50				
	(2,27)	(2,55)	(-0,07; 2,29)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,50			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0619			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	109	99	8	5	5		
	0,52	0,48	0,06	0,00	0,20	0,20		
	(1,75)	(1,31)	(-0,36; 0,48)	(0,00)	(0,45)	(-0,36; 0,76)	-0,08	
			0,04			0,12	(-1,18; 1,02)	
			0,7740			0,3739	0,8826	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q12*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 13: Taubheitsgefühl oder Kribbeln

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	174	155	101	83	77		
	1,70	1,89	0,29	1,39	1,42	0,10		
	(2,41)	(2,38)	(-0,15;0,73)	(1,97)	(2,09)	(-0,38;0,59)	0,08	
			0,13			0,05	(-0,23;0,39)	
			0,1947			0,6709	0,6050	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q13*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	120	101	33	31		
	1,70	1,65	0,14	1,39	1,30	0,16		
	(2,41)	(2,15)	(-0,31;0,59)	(1,97)	(1,90)	(-0,48;0,80)	-0,01	
			0,06			0,07	(-0,42;0,40)	
			0,5323			0,6122	0,9670	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q13*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,3045
0	113	105	98	53	49	46		
	1,64	1,74	0,32	1,19	0,98	-0,17		
	(2,45)	(2,27)	(-0,21;0,85)	(2,01)	(1,80)	(-0,81;0,46)	0,21	
			0,14			-0,07	(-0,17;0,59)	
			0,2395			0,5829	0,2734	
≥1	82	69	57	48	34	31		
	1,78	2,12	0,25	1,60	2,06	0,52		
	(2,36)	(2,54)	(-0,55;1,04)	(1,92)	(2,33)	(-0,26;1,29)	-0,12	
			0,11			0,23	(-0,67;0,43)	
			0,5400			0,1836	0,6580	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8883
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	1,52	1,22	-0,05	1,44	1,27	-0,03		
	(2,24)	(1,78)	(-0,59;0,49)	(2,10)	(2,11)	(-1,01;0,94)	-0,01	
			-0,02			-0,02	(-0,47;0,45)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,8528			0,9446	0,9738	
Negativ	67	63	56	30	27	26		
	1,81	2,11	0,43	1,10	1,33	0,04		
	(2,49)	(2,56)	(-0,38;1,23)	(1,73)	(1,62)	(-0,58;0,66)	0,17	
			0,19			0,02	(-0,37;0,72)	
			0,2910			0,8994	0,5349	
Unbekannt	53	46	39	30	23	21		
	1,81	2,54	0,62	1,60	1,74	0,38		
	(2,56)	(2,66)	(-0,46;1,69)	(2,04)	(2,56)	(-0,58;1,34)	0,10	
			0,26			0,16	(-0,58;0,77)	
			0,2556			0,4176	0,7713	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q13*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,5605
0	113	79	72	53	21	21		
	1,64	1,73	0,24	1,19	0,71	0,05		
	(2,45)	(2,29)	(-0,35;0,82)	(2,01)	(1,31)	(-0,50;0,60)	0,08	
			0,10			0,02	(-0,40;0,56)	
			0,4231			0,8579	0,7383	
≥1	82	57	48	48	12	10		
	1,78	1,53	0,00	1,60	2,33	0,40		
	(2,36)	(1,96)	(-0,72;0,72)	(1,92)	(2,35)	(-1,48;2,28)	-0,18	
			0,00			0,18	(-0,97;0,61)	
			1,0000			0,6424	0,6482	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7234

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	1,52	1,34	0,04	1,44	1,21	0,46		
	(2,24)	(1,67)	(-0,59;0,67)	(2,10)	(1,97)	(-0,69;1,61)	-0,19	
			0,02			0,21	(-0,79;0,41)	
			0,8944			0,3978	0,5273	
Negativ	67	45	39	30	12	11		
	1,81	1,93	0,56	1,10	1,67	0,36		
	(2,49)	(2,59)	(-0,29;1,41)	(1,73)	(2,31)	(-0,85;1,58)	0,09	
			0,25			0,16	(-0,66;0,83)	
			0,1873			0,5189	0,8135	
Unbekannt	53	38	33	30	7	7		
	1,81	1,74	-0,21	1,60	0,86	-0,71		
	(2,56)	(2,18)	(-1,18;0,75)	(2,04)	(0,69)	(-1,87;0,45)	0,21	
			-0,09			-0,30	(-0,69;1,11)	
			0,6577			0,1824	0,6386	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q13*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Taubheitsgefühl oder Kribbeln wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Taubheitsgefühl oder Kribbeln ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$).

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)	Placebo (N=100)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,4792
Ja	151	149	134	10	6	6		
	1,73	1,80	0,18	0,60	1,00	0,17		
	(2,46)	(2,31)	(-0,29; 0,64)	(0,97)	(1,55)	(-2,08; 2,41)	0,01	
			0,07			0,07	(-0,92; 0,93)	
			0,4477			0,8560	0,9912	
Nein	40	25	21	90	77	71		
	1,73	2,44	1,00	1,49	1,45	0,10		
	(2,31)	(2,77)	(-0,40; 2,40)	(2,04)	(2,13)	(-0,41; 0,61)	0,42	
			0,47			0,05	(-0,13; 0,98)	
			0,1506			0,7007	0,1318	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,4576
Keine	40	25	21	90	77	71		
	1,73	2,44	1,00	1,49	1,45	0,10		
	(2,31)	(2,77)	(-0,40; 2,40)	(2,04)	(2,13)	(-0,41; 0,61)	0,42	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,47			0,05	(-0,13; 0,98)	
			0,1506			0,7007	0,1318	
Eine	72	70	64	9	5	5		
	1,61	1,87	0,47	0,33	1,20	0,80		
	(2,46)	(2,45)	(-0,20; 1,14)	(0,50)	(1,64)	(-1,24; 2,84)	-0,14	
			0,20			0,34	(-1,18; 0,90)	
			0,1664			0,3375	0,7869	
Zwei	79	79	70	1	1	1		
	1,84	1,73	-0,09	3,00	0,00	-3,00		
	(2,47)	(2,19)	(-0,74; 0,57)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,7954			n. b.	0,2971	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7907
Keine	40	25	21	90	77	71		
	1,73	2,44	1,00	1,49	1,45	0,10		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,31)	(2,77)	(-0,40; 2,40)	(2,04)	(2,13)	(-0,41; 0,61)	0,42	
			0,47			0,05	(-0,13; 0,98)	
			0,1506			0,7007	0,1318	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,61	2,47	1,53	0,50	3,00	2,00		
	(2,70)	(2,79)	(-0,09; 3,15)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,18	
			0,58			0,76	(-2,64; 2,28)	
			0,0617			n. b.	0,8794	
≥ 21 Tage	133	132	119	8	5	5		
	1,74	1,71	0,01	0,63	0,60	-0,20		
	(2,44)	(2,24)	(-0,47; 0,49)	(1,06)	(1,34)	(-2,89; 2,49)	0,09	
			0,00			-0,08	(-0,91; 1,09)	
			0,9726			0,8466	0,8633	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q13*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Taubheitsgefühl oder Kribbeln wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Taubheitsgefühl oder Kribbeln ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)	Placebo (N=100)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,9767
Ja	151	119	107	10	5	5		
	1,73	1,62	0,17	0,60	1,40	0,40		
	(2,46)	(2,15)	(-0,30; 0,64)	(0,97)	(2,61)	(-2,95; 3,75)	-0,10	
			0,07			0,17	(-1,02; 0,83)	
			0,4787			0,7572	0,8371	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	1,73	1,82	-0,08	1,49	1,29	0,12		
	(2,31)	(2,21)	(-1,78; 1,62)	(2,04)	(1,80)	(-0,52; 0,75)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-0,76; 0,58)	
			0,9231			0,7133	0,7854	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,6142
Keine	40	17	13	90	28	26		
	1,73	1,82	-0,08	1,49	1,29	0,12		
	(2,31)	(2,21)	(-1,78; 1,62)	(2,04)	(1,80)	(-0,52; 0,75)	-0,09	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,04			0,05	(-0,76; 0,58)	
			0,9231			0,7133	0,7854	
Eine	72	57	51	9	4	4		
	1,61	1,39	0,35	0,33	1,50	1,00		
	(2,46)	(1,76)	(-0,18; 0,89)	(0,50)	(3,00)	(-3,31; 5,31)	-0,28	
			0,15			0,43	(-1,15; 0,60)	
			0,1921			0,5137	0,5277	
Zwei	79	62	56	1	1	1		
	1,84	1,84	0,00	3,00	1,00	-2,00		
	(2,47)	(2,45)	(-0,77; 0,77)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			1,0000			n. b.	0,4912	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,9009
Keine	40	17	13	90	28	26		
	1,73	1,82	-0,08	1,49	1,29	0,12		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,31)	(2,21)	(-1,78; 1,62)	(2,04)	(1,80)	(-0,52; 0,75)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-0,76; 0,58)	
			0,9231			0,7133	0,7854	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,61	2,00	1,56	0,50				
	(2,70)	(2,91)	(-0,79; 3,90)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,59			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1640			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	133	109	98	8	5	5		
	1,74	1,59	0,04	0,63	1,40	0,40		
	(2,44)	(2,08)	(-0,43; 0,51)	(1,06)	(2,61)	(-2,95; 3,75)	-0,15	
			0,02			0,17	(-1,06; 0,76)	
			0,8646			0,7572	0,7425	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q13*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 14: Heiserkeit

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	168	150	101	82	76		
	3,14	3,52	0,48	2,20	2,43	0,17		
	(2,94)	(2,97)	(-0,01,0,97)	(2,77)	(3,01)	(-0,48,0,82)	0,11	
			0,17			0,06	(-0,18,0,39)	
			0,0568			0,6010	0,4638	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q14*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	133	118	101	33	31		
	3,14	2,89	-0,05	2,20	2,58	0,06		
	(2,94)	(2,77)	(-0,59;0,48)	(2,77)	(3,06)	(-0,97;1,10)	-0,04	
			-0,02			0,02	(-0,44;0,36)	
			0,8509			0,8998	0,8446	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q14*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,3522
0	113	102	95	53	49	46		
	2,96	3,64	0,54	1,92	2,04	-0,09		
	(2,95)	(2,90)	(-0,12,1,19)	(2,62)	(2,65)	(-0,98,0,81)	0,22	
			0,19			-0,03	(-0,17,0,61)	
			0,1066			0,8459	0,2722	
≥1	82	66	55	48	33	30		
	3,39	3,33	0,38	2,50	3,00	0,57		
	(2,93)	(3,09)	(-0,38,1,14)	(2,92)	(3,44)	(-0,38,1,52)	-0,06	
			0,13			0,19	(-0,48,0,36)	
			0,3184			0,2319	0,7654	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4273
Positiv	74	64	59	41	33	30		
	2,76	3,30	0,51	2,15	2,73	0,70		
	(2,84)	(2,89)	(-0,27,1,29)	(2,72)	(3,45)	(-0,41,1,81)	-0,07	
			0,18			0,25	(-0,55,0,41)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1984			0,2074	0,7760	
Negativ	68	61	55	30	26	25		
	3,62	3,95	0,58	2,60	2,19	-0,48		
	(3,00)	(2,95)	(-0,24,1,41)	(3,25)	(2,79)	(-1,93,0,97)	0,35	
			0,19			-0,16	(-0,15,0,84)	
			0,1633			0,4996	0,1726	
Unbekannt	53	43	36	30	23	21		
	3,06	3,23	0,28	1,87	2,26	0,19		
	(2,98)	(3,09)	(-0,82,1,38)	(2,32)	(2,63)	(-0,41,0,79)	0,03	
			0,10			0,07	(-0,51,0,57)	
			0,6111			0,5183	0,9071	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q14*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Heiserkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,8852
0	113	76	69	53	21	21		
	2,96	2,61	-0,30	1,92	1,67	-0,19		
	(2,95)	(2,58)	(-1,09;0,48)	(2,62)	(2,39)	(-1,63;1,25)	-0,04	
			-0,11			-0,07	(-0,60;0,52)	
			0,4426			0,7850	0,8884	
≥1	82	57	49	48	12	10		
	3,39	3,28	0,31	2,50	4,17	0,60		
	(2,93)	(2,97)	(-0,37;0,98)	(2,92)	(3,54)	(-0,84;2,04)	-0,10	
			0,10			0,21	(-0,65;0,45)	
			0,3676			0,3701	0,7146	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2357

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	74	53	48	41	14	13		
	2,76	2,47	-0,04	2,15	2,79	1,23		
	(2,84)	(2,57)	(-0,81;0,73)	(2,72)	(2,94)	(-0,15;2,61)	-0,45	
			-0,01			0,44	(-1,03;0,12)	
			0,9134			0,0753	0,1189	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	3,62	3,47	-0,05	2,60	2,50	-1,00		
	(3,00)	(3,06)	(-0,97;0,87)	(3,25)	(3,61)	(-3,53;1,53)	0,31	
			-0,02			-0,32	(-0,38;0,99)	
			0,9129			0,3994	0,3689	
Unbekannt	53	35	30	30	7	7		
	3,06	2,80	-0,07	1,87	2,29	-0,43		
	(2,98)	(2,60)	(-1,37;1,24)	(2,32)	(2,69)	(-1,16;0,30)	0,13	
			-0,02			-0,16	(-0,86;1,12)	
			0,9177			0,1996	0,7895	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q14*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Heiserkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Heiserkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Heiserkeit Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)	Placebo (N=100)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,3795
Ja	152	143	129	10	6	6		
	3,05	3,40	0,43	1,70	3,17	1,00		
	(2,95)	(2,93)	(-0,11;0,96)	(2,58)	(3,19)	(-3,40;5,40)	-0,20	
			0,15			0,34	(-1,07;0,68)	
			0,1168			0,5847	0,6601	
Nein	39	25	21	90	76	70		
	3,79	4,20	0,81	2,28	2,37	0,10		
	(2,88)	(3,14)	(-0,60;2,22)	(2,80)	(3,01)	(-0,55;0,75)	0,25	
			0,29			0,04	(-0,24;0,74)	
			0,2443			0,7597	0,3132	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,5669
Keine	39	25	21	90	76	70		
	3,79	4,20	0,81	2,28	2,37	0,10		
	(2,88)	(3,14)	(-0,60;2,22)	(2,80)	(3,01)	(-0,55;0,75)	0,25	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,29			0,04	(-0,24;0,74)	
			0,2443			0,7597	0,3132	
Eine	73	68	63	9	5	5		
	3,05	3,06	0,05	1,89	3,60	1,00		
	(2,91)	(2,80)	(-0,61;0,71)	(2,67)	(3,36)	(-4,82;6,82)	-0,33	
			0,02			0,35	(-1,23;0,57)	
			0,8859			0,6584	0,4656	
Zwei	79	75	66	1	1	1		
	3,04	3,71	0,79	0,00	1,00	1,00		
	(3,01)	(3,03)	(-0,05;1,63)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,0656			n. b.	0,9511	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7032
Keine	39	25	21	90	76	70		
	3,79	4,20	0,81	2,28	2,37	0,10		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,88)	(3,14)	(-0,60;2,22)	(2,80)	(3,01)	(-0,55;0,75)	0,25	
			0,29			0,04	(-0,24;0,74)	
			0,2443			0,7597	0,3132	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	2,22	3,35	1,47	2,00	6,00	2,00		
	(2,46)	(2,71)	(0,38;2,55)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,21	
			0,59			0,80	(-1,96;1,53)	
			0,0117			n. b.	0,7959	
≥ 21 Tage	134	126	114	8	5	5		
	3,16	3,40	0,29	1,63	2,60	0,80		
	(3,00)	(2,97)	(-0,30;0,88)	(2,72)	(3,21)	(-4,98;6,58)	-0,17	
			0,10			0,27	(-1,15;0,81)	
			0,3308			0,7205	0,7298	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q14*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Heiserkeit wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Heiserkeit ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Heiserkeit Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)	Placebo (N=100)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,4346
Ja	152	117	106	10	5	5		
	3,05	2,85	-0,05	1,70	3,60	1,20		
	(2,95)	(2,77)	(-0,62; 0,53)	(2,58)	(3,05)	(-2,01; 4,41)	-0,43	
			-0,02			0,41	(-1,35; 0,49)	
			0,8712			0,3585	0,3614	
Nein	39	16	12	90	28	26		
	3,79	3,19	-0,08	2,28	2,39	-0,15		
	(2,88)	(2,83)	(-1,67; 1,51)	(2,80)	(3,08)	(-1,31; 1,00)	0,02	
			-0,03			-0,05	(-0,67; 0,72)	
			0,9103			0,7866	0,9421	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,2891
Keine	39	16	12	90	28	26		
	3,79	3,19	-0,08	2,28	2,39	-0,15		
	(2,88)	(2,83)	(-1,67; 1,51)	(2,80)	(3,08)	(-1,31; 1,00)	0,02	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,03			-0,05	(-0,67; 0,72)	
			0,9103			0,7866	0,9421	
Eine	73	56	51	9	4	4		
	3,05	2,52	-0,25	1,89	3,25	0,25		
	(2,91)	(2,48)	(-0,97; 0,47)	(2,67)	(3,40)	(-2,47; 2,97)	-0,18	
			-0,09			0,09	(-1,09; 0,74)	
			0,4803			0,7888	0,7011	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	3,04	3,16	0,15	0,00	5,00	5,00		
	(3,01)	(3,00)	(-0,76; 1,05)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,7485			n. b.	0,1563	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,3615
Keine	39	16	12	90	28	26		
	3,79	3,19	-0,08	2,28	2,39	-0,15		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,88)	(2,83)	(-1,67; 1,51)	(2,80)	(3,08)	(-1,31; 1,00)	0,02	
			-0,03			-0,05	(-0,67; 0,72)	
			0,9103			0,7866	0,9421	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	2,22	3,50	2,11	2,00				
	(2,46)	(2,88)	(-0,18; 4,40)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,85			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0660			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	107	97	8	5	5		
	3,16	2,79	-0,25	1,63	3,60	1,20		
	(3,00)	(2,76)	(-0,84; 0,34)	(2,72)	(3,05)	(-2,01; 4,41)	-0,48	
			-0,08			0,40	(-1,37; 0,40)	
			0,4065			0,3585	0,2807	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q14*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 15: Probleme durch Hitzegefühle

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	165	147	101	83	77		
	2,00	1,21	-0,80	1,26	1,60	0,06		
	(2,86)	(2,04)	(-1,28;-0,31)	(2,12)	(2,24)	(-0,43;0,56)	-0,33	
			-0,30			0,02	(-0,62;-0,04	
			0,0016			0,7966	0,0272	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q15*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	134	119	101	32	30		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,00	1,24	-0,71	1,26	1,44	0,13		
	(2,86)	(2,21)	(-1,23;-0,18)	(2,12)	(2,24)	(-0,65;0,92)	-0,32	
			-0,27			0,05	(-0,74;0,10)	
			0,0090			0,7301	0,1385	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q15*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,7267
0	113	100	93	53	49	46		
	2,01	1,24	-0,84	1,11	1,47	0,13		
	(2,93)	(2,15)	(-1,52;-0,16)	(2,09)	(2,12)	(-0,50;0,76)	-0,36	
			-0,31			0,05	(-0,75;0,03)	
			0,0162			0,6792	0,0721	
≥1	83	65	54	48	34	31		
	1,99	1,15	-0,72	1,42	1,79	-0,03		
	(2,78)	(1,86)	(-1,38;-0,06)	(2,16)	(2,41)	(-0,89;0,83)	-0,27	
			-0,28			-0,01	(-0,69;0,15)	
			0,0328			0,9395	0,2045	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7895
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	1,73	1,08	-0,62	1,20	1,61	0,00		
	(2,63)	(1,90)	(-1,35;0,11)	(2,14)	(2,34)	(-0,84;0,84)	-0,25	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,25			0,00	(-0,73;0,22)	
			0,0949			1,0000	0,2940	
Negativ	68	61	55	30	27	26		
	1,97	1,03	-0,91	1,13	1,30	-0,12		
	(2,68)	(1,83)	(-1,71;-0,11)	(2,15)	(1,79)	(-0,88;0,65)	-0,31	
			-0,36			-0,05	(-0,81;0,19)	
			0,0266			0,7599	0,2153	
Unbekannt	53	41	34	30	23	21		
	2,42	1,66	-0,91	1,47	1,96	0,38		
	(3,37)	(2,47)	(-2,12;0,30)	(2,13)	(2,57)	(-0,77;1,54)	-0,43	
			-0,31			0,13	(-1,02;0,15)	
			0,1347			0,4997	0,1451	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q15*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Hitzegefühle Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,3739

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	77	70	53	20	20		
	2,01	1,16	-0,74	1,11	0,80	-0,25		
	(2,93)	(2,19)	(-1,46;-0,02)	(2,09)	(1,44)	(-1,02;0,52)	-0,18	
			-0,28			-0,09	(-0,70;0,34)	
			0,0434			0,5063	0,4866	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	1,99	1,35	-0,65	1,42	2,50	0,90		
	(2,78)	(2,24)	(-1,44;0,13)	(2,16)	(2,94)	(-1,05;2,85)	-0,60	
			-0,25			0,35	(-1,34;0,14)	
			0,1021			0,3238	0,1079	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5514
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	1,73	1,17	-0,44	1,20	1,64	0,38		
	(2,63)	(2,15)	(-1,11;0,23)	(2,14)	(2,02)	(-1,19;1,96)	-0,33	
			-0,18			0,16	(-0,93;0,27)	
			0,1950			0,6034	0,2714	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	30	11	10		
	1,97	1,36	-0,53	1,13	0,55	-0,40		
	(2,68)	(2,51)	(-1,47;0,42)	(2,15)	(1,51)	(-1,09;0,29)	-0,05	
			-0,21			-0,16	(-0,81;0,71)	
			0,2676			0,2229	0,8961	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,42	1,19	-1,35	1,47	2,43	0,43		
	(3,37)	(1,92)	(-2,67;-0,04)	(2,13)	(3,26)	(-1,76;2,62)	-0,60	
			-0,45			0,14	(-1,56;0,37)	
			0,0432			0,6493	0,2185	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q15*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Probleme durch Hitzegefühle wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Probleme durch Hitzegefühle ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			**Placebo (N=111)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1624
Ja	152	141	127	10	6	6		
	2,07	1,16	-0,89	1,00	2,17	1,17		
	(2,90)	(1,99)	(-1,41; -0,37)	(1,49)	(3,54)	(-3,16; 5,49)	-0,72	
			-0,31			0,41	(-1,59; 0,15)	
			0,0009			0,5187	0,1024	
Nein	40	24	20	90	77	71		
	1,90	1,46	-0,20	1,30	1,56	-0,03		
	(2,83)	(2,32)	(-1,78; 1,38)	(2,19)	(2,13)	(-0,50; 0,44)	-0,07	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,08			-0,01	(-0,56; 0,42)	
			0,7942			0,9052	0,7737	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,4720
Keine	40	24	20	90	77	71		
	1,90	1,46	-0,20	1,30	1,56	-0,03		
	(2,83)	(2,32)	(-1,78; 1,38)	(2,19)	(2,13)	(-0,50; 0,44)	-0,07	
			-0,08			-0,01	(-0,56; 0,42)	
			0,7942			0,9052	0,7737	
Eine	73	67	62	9	5	5		
	1,86	1,37	-0,53	1,11	2,40	1,20		
	(2,54)	(2,30)	(-1,26; 0,20)	(1,54)	(3,91)	(-4,52; 6,92)	-0,70	
			-0,22			0,49	(-1,84; 0,44)	
			0,1513			0,5913	0,2215	
Zwei	79	74	65	1	1	1		
	2,25	0,97	-1,23	0,00	1,00	1,00		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,20)	(1,65)	(-1,97; -0,49)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0014			n. b.	0,4592	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,3634
Keine	40	24	20	90	77	71		
	1,90	1,46	-0,20	1,30	1,56	-0,03		
	(2,83)	(2,32)	(-1,78; 1,38)	(2,19)	(2,13)	(-0,50; 0,44)	-0,07	
			-0,08			-0,01	(-0,56; 0,42)	
			0,7942			0,9052	0,7737	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,89	1,59	0,07	3,00	3,00	1,00		
	(2,83)	(2,45)	(-0,97; 1,10)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,34	
			0,02			0,36	(-1,83; 1,16)	
			0,8921			n. b.	0,6363	
≥ 21 Tage	134	124	112	8	5	5		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,09	1,10	-1,02	0,50	2,00	1,20		
	(2,92)	(1,92)	(-1,59; -0,45)	(1,07)	(3,94)	(-4,52; 6,92)	-0,78	
			-0,36			0,42	(-1,76; 0,21)	
			0,0006			0,5913	0,1209	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q15*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Probleme durch Hitzegefühle wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Probleme durch Hitzegefühle ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0999
Ja	152	118	107	10	5	5		
	2,07	1,21	-0,84	1,00	1,80	1,20		
	(2,90)	(2,17)	(-1,41; -0,28)	(1,49)	(2,49)	(-2,86; 5,26)	-0,72	
			-0,30			0,42	(-1,66; 0,22)	
			0,0038			0,4581	0,1341	
Nein	40	16	12	90	27	25		
	1,90	1,44	0,50	1,30	1,37	-0,08		
	(2,83)	(2,53)	(-0,89; 1,89)	(2,19)	(2,24)	(-0,82; 0,66)	0,24	
			0,21			-0,03	(-0,33; 0,82)	
			0,4467			0,8261	0,3988	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,2570
Keine	40	16	12	90	27	25		
	1,90	1,44	0,50	1,30	1,37	-0,08		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,83)	(2,53)	(-0,89; 1,89)	(2,19)	(2,24)	(-0,82; 0,66)	0,24	
			0,21			-0,03	(-0,33; 0,82)	
			0,4467			0,8261	0,3988	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	1,86	0,88	-0,77	1,11	1,75	1,00		
	(2,54)	(1,52)	(-1,52; -0,02)	(1,54)	(2,87)	(-4,95; 6,95)	-0,72	
			-0,31			0,41	(-1,89; 0,45)	
			0,0444			0,6301	0,2220	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	2,25	1,52	-0,91	0,00	2,00	2,00		
	(3,20)	(2,61)	(-1,77; -0,05)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0390			n. b.	0,3697	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,0848
Keine	40	16	12	90	27	25		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,90	1,44	0,50	1,30	1,37	-0,08		
	(2,83)	(2,53)	(-0,89; 1,89)	(2,19)	(2,24)	(-0,82; 0,66)	0,24	
			0,21			-0,03	(-0,33; 0,82)	
			0,4467			0,8261	0,3988	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,89	1,50	0,44	3,00				
	(2,83)	(2,51)	(-0,89; 1,78)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,16			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4655			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	108	98	8	5	5		
	2,09	1,19	-0,96	0,50	1,80	1,20		
	(2,92)	(2,15)	(-1,56; -0,36)	(1,07)	(2,49)	(-2,86; 5,26)	-0,76	
			-0,34			0,42	(-1,72; 0,21)	
			0,0021			0,4581	0,1219	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q15*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 16: Herzrasen

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Herzrasen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	167	148	101	83	77		
	1,48	1,36	-0,26	1,10	1,72	0,70		
	(2,12)	(2,14)	(-0,63;0,10)	(1,82)	(2,25)	(0,19;1,21)	-0,48	
			-0,13			0,35	(-0,78;-0,17	
			0,1520			0,0074	0,0023	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q16*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Herzrasen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)	Placebo (N=101)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	133	118	101	33	31		
	1,48	1,06	-0,36	1,10	1,48	0,39		
	(2,12)	(1,75)	(-0,72; -0,01)	(1,82)	(2,02)	(-0,43; 1,20)	-0,37	
			-0,18			0,19	(-0,77; 0,02)	
			0,0447			0,3386	0,0657	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q16*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Herzrasen Woche 12

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1439
0	113	101	94	53	49	46		
	1,36	1,32	-0,18	1,08	1,49	0,41		
	(2,15)	(2,06)	(-0,68;0,32)	(2,08)	(2,22)	(-0,25;1,07)	-0,28	
			-0,08			0,19	(-0,67;0,12)	
			0,4743			0,2129	0,1660	
≥1	81	66	54	48	34	31		
	1,64	1,42	-0,41	1,13	2,06	1,13		
	(2,08)	(2,28)	(-0,90;0,09)	(1,51)	(2,30)	(0,31;1,95)	-0,81	
			-0,22			0,60	(-1,28;-0,35)	
			0,1035			0,0085	0,0009	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2705
Positiv	74	63	58	41	33	30		
	1,16	1,29	0,07	1,29	1,58	0,40		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,90)	(2,05)	(-0,54;0,68)	(1,98)	(2,44)	(-0,43;1,23)	-0,17	
			0,04			0,21	(-0,70;0,36)	
			0,8220			0,3323	0,5220	
Negativ	68	61	55	30	27	26		
	1,59	0,90	-0,75	0,77	1,59	0,73		
	(2,07)	(1,68)	(-1,23;-0,26)	(1,72)	(2,02)	(-0,11;1,57)	-0,75	
			-0,38			0,37	(-1,20;-0,30	
			0,0033			0,0839	0,0015	
Unbekannt	52	43	35	30	23	21		
	1,79	2,12	-0,06	1,17	2,09	1,10		
	(2,45)	(2,65)	(-0,94;0,83)	(1,72)	(2,29)	(-0,04;2,23)	-0,52	
			-0,03			0,49	(-1,16;0,12)	
			0,8964			0,0573	0,1067	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q16*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Herzrasen Woche 24

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,6979

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	77	70	53	21	21		
	1,36	1,05	-0,33	1,08	1,52	0,52		
	(2,15)	(1,90)	(-0,81; 0,15)	(2,08)	(2,04)	(-0,54; 1,59)	-0,40	
			-0,15			0,25	(-0,88; 0,08)	
			0,1748			0,3166	0,1038	
≥1	81	56	48	48	12	10		
	1,64	1,07	-0,42	1,13	1,42	0,10		
	(2,08)	(1,55)	(-0,97; 0,13)	(1,51)	(2,07)	(-1,35; 1,55)	-0,27	
			-0,22			0,05	(-0,98; 0,43)	
			0,1331			0,8793	0,4400	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5406
Positiv	74	52	47	41	14	13		
	1,16	0,98	-0,30	1,29	1,71	0,85		
	(1,90)	(1,65)	(-0,81; 0,21)	(1,98)	(2,13)	(-0,28; 1,97)	-0,59	
			-0,15			0,44	(-1,17; -0,02)	
			0,2475			0,1276	0,0435	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	1,59	0,73	-0,53	0,77	1,25	0,27		
	(2,07)	(1,16)	(-1,09; 0,04)	(1,72)	(1,96)	(-1,46; 2,00)	-0,41	
			-0,27			0,14	(-1,08; 0,27)	
			0,0658			0,7324	0,2351	
Unbekannt	52	36	31	30	7	7		
	1,79	1,58	-0,26	1,17	1,43	-0,29		
	(2,45)	(2,35)	(-1,17; 0,65)	(1,72)	(2,15)	(-2,47; 1,90)	0,01	
			-0,12			-0,13	(-0,93; 0,95)	
			0,5661			0,7596	0,9787	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q16*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Herzrasen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Herzrasen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Herzrasen Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			**Placebo (N=111)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,2589
Ja	151	142	127	10	6	6		
	1,50	1,27	-0,31	1,20	2,67	1,50		
	(2,10)	(2,10)	(-0,71; 0,08)	(1,87)	(2,80)	(-0,96; 3,96)	-0,87	
			-0,15			0,72	(-1,75; 0,01)	
			0,1131			0,1780	0,0534	
Nein	39	25	21	90	77	71		
	1,49	1,84	0,05	1,10	1,65	0,63		
	(2,29)	(2,34)	(-0,99; 1,08)	(1,84)	(2,21)	(0,11; 1,16)	-0,30	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,02			0,32	(-0,85; 0,26)	
			0,9243			0,0194	0,2949	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,5255
Keine	39	25	21	90	77	71		
	1,49	1,84	0,05	1,10	1,65	0,63		
	(2,29)	(2,34)	(-0,99; 1,08)	(1,84)	(2,21)	(0,11; 1,16)	-0,30	
			0,02			0,32	(-0,85; 0,26)	
			0,9243			0,0194	0,2949	
Eine	73	68	63	9	5	5		
	1,59	1,50	-0,11	1,22	3,00	1,80		
	(2,20)	(2,38)	(-0,66; 0,44)	(1,99)	(3,00)	(-1,29; 4,89)	-0,88	
			-0,05			0,82	(-1,81; 0,06)	
			0,6870			0,1813	0,0658	
Zwei	78	74	64	1	1	1		
	1,41	1,07	-0,52	1,00	1,00	0,00		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,01)	(1,80)	(-1,08; 0,05)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0737			n. b.	0,8222	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5039
Keine	39	25	21	90	77	71		
	1,49	1,84	0,05	1,10	1,65	0,63		
	(2,29)	(2,34)	(-0,99; 1,08)	(1,84)	(2,21)	(0,11; 1,16)	-0,30	
			0,02			0,32	(-0,85; 0,26)	
			0,9243			0,0194	0,2949	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,61	0,88	-0,47	4,50	6,00	2,00		
	(2,59)	(2,20)	(-1,51; 0,58)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,98	
			-0,18			0,79	(-2,63; 0,68)	
			0,3539			n. b.	0,2258	
≥ 21 Tage	133	125	112	8	5	5		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,48	1,33	-0,29	0,38	2,00	1,40		
	(2,04)	(2,09)	(-0,72; 0,13)	(0,74)	(2,55)	(-1,84; 4,64)	-0,85	
			-0,15			0,70	(-1,89; 0,19)	
			0,1728			0,2962	0,1074	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q16*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Herzrasen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Herzrasen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Herzrasen Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,7176
Ja	151	117	106	10	5	5		
	1,50	1,03	-0,41	1,20	0,60	0,40		
	(2,10)	(1,65)	(-0,78; -0,03)	(1,87)	(0,89)	(-0,28; 1,08)	-0,39	
			-0,19			0,19	(-1,21; 0,44)	
			0,0333			0,1778	0,3570	
Nein	39	16	12	90	28	26		
	1,49	1,25	0,00	1,10	1,64	0,38		
	(2,29)	(2,44)	(-1,35; 1,35)	(1,84)	(2,13)	(-0,59; 1,36)	-0,19	
			0,00			0,19	(-1,03; 0,64)	
			1,0000			0,4250	0,6397	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,8867
Keine	39	16	12	90	28	26		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,49	1,25	0,00	1,10	1,64	0,38		
	(2,29)	(2,44)	(-1,35; 1,35)	(1,84)	(2,13)	(-0,59; 1,36)	-0,19	
			0,00			0,19	(-1,03; 0,64)	
			1,0000			0,4250	0,6397	
Eine	73	56	51	9	4	4		
	1,59	0,93	-0,39	1,22	0,25	0,25		
	(2,20)	(1,58)	(-0,89; 0,10)	(1,99)	(0,50)	(-0,55; 1,05)	-0,29	
			-0,18			0,11	(-1,11; 0,52)	
			0,1170			0,3910	0,4726	
Zwei	78	61	55	1	1	1		
	1,41	1,13	-0,42	1,00	2,00	1,00		
	(2,01)	(1,72)	(-0,99; 0,15)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1466			n. b.	0,5073	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,6603

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine	39	16	12	90	28	26		
	1,49	1,25	0,00	1,10	1,64	0,38		
	(2,29)	(2,44)	(-1,35; 1,35)	(1,84)	(2,13)	(-0,59; 1,36)	-0,19	
			0,00			0,19	(-1,03; 0,64)	
			1,0000			0,4250	0,6397	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,61	1,20	0,56	4,50				
	(2,59)	(1,32)	(-0,78; 1,89)	(0,71)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,22			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,3662			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	133	107	97	8	5	5		
	1,48	1,02	-0,49	0,38	0,60	0,40		
	(2,04)	(1,68)	(-0,89; -0,10)	(0,74)	(0,89)	(-0,28; 1,08)	-0,45	
			-0,25			0,20	(-1,32; 0,42)	
			0,0135			0,1778	0,3072	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q16*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 17: Probleme durch Frösteln

Analysen der ITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	193	170	150	101	83	77		
	1,81	3,49	1,73	1,74	2,22	0,36		
	(2,57)	(3,23)	(1,21;2,25)	(2,16)	(2,63)	(-0,28;1,01)	0,56	
			0,71			0,15	(0,21;0,91)	
			<0,0001			0,2643	0,0019	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q17*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	193	134	117	101	33	31		
	1,81	3,18	1,52	1,74	1,73	-0,48		
	(2,57)	(3,10)	(0,95; 2,10)	(2,16)	(2,31)	(-1,38; 0,41)	0,82	
			0,62			-0,20	(0,33; 1,31)	
			<0,0001			0,2772	0,0012	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q17*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 12

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,2131
0	112	104	96	53	49	46		
	1,49	3,52	2,07	1,51	1,92	0,30		
	(2,16)	(3,26)	(1,45;2,70)	(2,03)	(2,50)	(-0,52;1,13)	0,83	
			0,98			0,14	(0,33;1,33)	
			<0,0001			0,4629	0,0013	
≥1	81	66	54	48	34	31		
	2,26	3,44	1,11	2,00	2,65	0,45		
	(3,01)	(3,21)	(0,19;2,03)	(2,28)	(2,78)	(-0,63;1,53)	0,24	
			0,40			0,16	(-0,29;0,76)	
			0,0190			0,4013	0,3672	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5965
Positiv	74	64	58	41	33	30		
	1,28	3,44	2,33	1,44	2,30	0,63		
	(1,96)	(2,86)	(1,61;3,05)	(1,91)	(3,01)	(-0,44;1,71)	0,87	
			1,20			0,33	(0,23;1,52)	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			<0,0001			0,2385	0,0083	
Negativ	67	62	56	30	27	26		
	2,19	3,58	1,54	1,60	1,74	0,00		
	(2,86)	(3,46)	(0,52;2,56)	(2,19)	(1,99)	(-1,09;1,09)	0,57	
			0,57			0,00	(-0,04;1,19)	
			0,0039			1,0000	0,0682	
Unbekannt	52	44	36	30	23	21		
	2,08	3,43	1,06	2,30	2,65	0,43		
	(2,85)	(3,48)	(0,10;2,01)	(2,39)	(2,72)	(-0,95;1,81)	0,23	
			0,39			0,16	(-0,36;0,82)	
			0,0310			0,5237	0,4337	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q17*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Probleme durch Frösteln Woche 24

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,9604
0	112	77	69	53	21	21		
	1,49	3,23	1,74	1,51	1,24	-0,33		
	(2,16)	(3,16)	(1,05; 2,43)	(2,03)	(2,17)	(-1,40; 0,74)	0,98	
			0,82			-0,16	(0,33; 1,62)	
			<0,0001			0,5235	0,0034	
≥1	81	57	48	48	12	10		
	2,26	3,11	1,21	2,00	2,58	-0,80		
	(3,01)	(3,04)	(0,20; 2,22)	(2,28)	(2,39)	(-2,73; 1,13)	0,73	
			0,44			-0,29	(-0,12; 1,58)	
			0,0202			0,3732	0,0919	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4605

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	74	53	47	41	14	13		
	1,28	2,62	1,34	1,44	2,00	0,08		
	(1,96)	(2,64)	(0,61; 2,07)	(1,91)	(2,77)	(-1,39; 1,55)	0,65	
			0,69			0,04	(-0,15; 1,45)	
			0,0006			0,9111	0,1098	
Negativ	67	45	39	30	12	11		
	2,19	3,69	1,74	1,60	1,75	-0,36		
	(2,86)	(3,36)	(0,60; 2,89)	(2,19)	(2,05)	(-1,93; 1,21)	0,79	
			0,65			-0,14	(-0,06; 1,64)	
			0,0039			0,6168	0,0694	
Unbekannt	52	36	31	30	7	7		
	2,08	3,36	1,52	2,30	1,14	-1,71		
	(2,85)	(3,33)	(0,22; 2,81)	(2,39)	(1,86)	(-4,02; 0,60)	1,20	
			0,56			-0,64	(0,13; 2,26)	
			0,0232			0,1193	0,0284	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q17*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Probleme durch Frösteln wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Probleme durch Frösteln ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$).

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Frösteln Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,5347
Ja	149	145	129	10	6	6		
	1,87	3,52	1,67	1,60	2,83	0,83		
	(2,69)	(3,25)	(1,09; 2,24)	(2,01)	(3,25)	(-1,41; 3,08)	0,31	
			0,63			0,31	(-0,69; 1,32)	
			<0,0001			0,3833	0,5398	
Nein	40	25	21	90	77	71		
	1,63	3,32	2,10	1,77	2,17	0,32		
	(2,16)	(3,21)	(0,81; 3,38)	(2,19)	(2,59)	(-0,36; 1,01)	0,81	
			0,96			0,15	(0,16; 1,46)	
			0,0029			0,3494	0,0152	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,7260
Keine	40	25	21	90	77	71		
	1,63	3,32	2,10	1,77	2,17	0,32		
	(2,16)	(3,21)	(0,81; 3,38)	(2,19)	(2,59)	(-0,36; 1,01)	0,81	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,96			0,15	(0,16; 1,46)	
			0,0029			0,3494	0,0152	
Eine	72	69	64	9	5	5		
	1,89	3,00	1,28	1,22	2,20	0,80		
	(2,67)	(2,78)	(0,47; 2,09)	(1,72)	(3,19)	(-2,16; 3,76)	0,19	
			0,49			0,31	(-0,95; 1,32)	
			0,0023			0,4954	0,7459	
Zwei	77	76	65	1	1	1		
	1,86	3,99	2,05	5,00	6,00	1,00		
	(2,73)	(3,57)	(1,22; 2,87)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,7551	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7313
Keine	40	25	21	90	77	71		
	1,63	3,32	2,10	1,77	2,17	0,32		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,16)	(3,21)	(0,81; 3,38)	(2,19)	(2,59)	(-0,36; 1,01)	0,81	
			0,96			0,15	(0,16; 1,46)	
			0,0029			0,3494	0,0152	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,28	2,82	2,40	2,00	4,00	0,00		
	(2,49)	(3,30)	(0,86; 3,94)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,96	
			0,96			0,00	(-1,49; 3,40)	
			0,0047			n. b.	0,4160	
≥ 21 Tage	131	128	114	8	5	5		
	1,95	3,61	1,57	1,50	2,60	1,00		
	(2,72)	(3,24)	(0,95; 2,19)	(2,00)	(3,58)	(-1,91; 3,91)	0,21	
			0,58			0,37	(-0,90; 1,33)	
			<0,0001			0,3943	0,7071	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q17*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Probleme durch Frösteln wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Probleme durch Frösteln ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$).

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Probleme durch Frösteln Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,3245
Ja	149	118	105	10	5	5		
	1,87	3,15	1,38	1,60	1,60	-0,20		
	(2,69)	(3,05)	(0,77; 1,99)	(2,01)	(2,61)	(-2,42; 2,02)	0,59	
			0,52			-0,08	(-0,47; 1,66)	
			<0,0001			0,8149	0,2722	
Nein	40	16	12	90	28	26		
	1,63	3,38	2,75	1,77	1,75	-0,54		
	(2,16)	(3,52)	(1,10; 4,40)	(2,19)	(2,30)	(-1,57; 0,50)	1,51	
			1,26			-0,25	(0,67; 2,34)	
			0,0037			0,2946	0,0008	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,3463
Keine	40	16	12	90	28	26		
	1,63	3,38	2,75	1,77	1,75	-0,54		
	(2,16)	(3,52)	(1,10; 4,40)	(2,19)	(2,30)	(-1,57; 0,50)	1,51	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,26			-0,25	(0,67; 2,34)	
			0,0037			0,2946	0,0008	
Eine	72	57	51	9	4	4		
	1,89	2,91	1,29	1,22	1,50	0,50		
	(2,67)	(2,53)	(0,51; 2,07)	(1,72)	(3,00)	(-1,09; 2,09)	0,31	
			0,50			0,19	(-0,78; 1,39)	
			0,0016			0,3910	0,5741	
Zwei	77	61	54	1	1	1		
	1,86	3,38	1,46	5,00	2,00	-3,00		
	(2,73)	(3,47)	(0,50; 2,43)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0036			n. b.	0,2155	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,2810
Keine	40	16	12	90	28	26		
	1,63	3,38	2,75	1,77	1,75	-0,54		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,16)	(3,52)	(1,10; 4,40)	(2,19)	(2,30)	(-1,57; 0,50)	1,51	
			1,26			-0,25	(0,67; 2,34)	
			0,0037			0,2946	0,0008	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,28	3,60	3,00	2,00				
	(2,49)	(3,81)	(0,66; 5,34)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			1,19			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0182			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	131	108	96	8	5	5		
	1,95	3,11	1,23	1,50	1,60	-0,20		
	(2,72)	(2,99)	(0,59; 1,87)	(2,00)	(2,61)	(-2,42; 2,02)	0,53	
			0,46			-0,07	(-0,52; 1,59)	
			0,0002			0,8149	0,3189	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q17*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 18: Schluckbeschwerden

Analysen der ITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	168	150	100	83	77		
	2,39	2,79	0,34	1,90	1,65	0,01		
	(2,80)	(3,03)	(-0,09;0,77)	(2,50)	(2,24)	(-0,39;0,42)	0,12	
			0,13			0,00	(-0,13;0,37)	
			0,1223			0,9493	0,3352	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q18*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	134	119	100	33	31		
	2,39	2,16	-0,18	1,90	1,61	-0,13		
	(2,80)	(2,76)	(-0,64; 0,27)	(2,50)	(2,54)	(-0,83; 0,57)	-0,02	
			-0,07			-0,05	(-0,37; 0,33)	
			0,4184			0,7095	0,9075	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q18*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 12

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1374
0	113	102	95	52	49	46		
	2,30	2,87	0,41	1,37	1,12	-0,33		
	(2,93)	(3,17)	(-0,14;0,96)	(2,12)	(1,89)	(-0,81;0,16)	0,27	
			0,15			-0,12	(-0,04;0,59)	
			0,1393			0,1826	0,0890	
≥1	83	66	55	48	34	31		
	2,51	2,67	0,22	2,48	2,41	0,52		
	(2,61)	(2,82)	(-0,51;0,95)	(2,76)	(2,51)	(-0,19;1,22)	-0,11	
			0,08			0,19	(-0,52;0,30)	
			0,5503			0,1434	0,5885	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6193
Positiv	75	62	57	41	33	30		
	2,32	2,82	0,40	2,17	1,79	-0,13		
	(2,81)	(3,11)	(-0,28;1,08)	(2,69)	(2,67)	(-0,66;0,39)	0,19	
			0,15			-0,05	(-0,17;0,56)	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2395			0,6078	0,2903	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,56	2,90	0,50	1,20	1,19	0,00		
	(2,75)	(3,15)	(-0,22;1,22)	(1,45)	(1,86)	(-0,85;0,85)	0,21	
			0,21			0,00	(-0,29;0,70)	
			0,1720			1,0000	0,4074	
Unbekannt	53	44	37	29	23	21		
	2,26	2,59	0,00	2,24	2,00	0,24		
	(2,87)	(2,80)	(-0,95;0,95)	(2,97)	(1,98)	(-0,64;1,11)	-0,08	
			0,00			0,08	(-0,56;0,40)	
			1,0000			0,5764	0,7351	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q18*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Schluckbeschwerden Woche 24

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,6818
0	113	77	70	52	21	21		
	2,30	1,95	-0,46	1,37	0,67	-0,48		
	(2,93)	(2,62)	(-1,08; 0,16)	(2,12)	(2,01)	(-1,34; 0,38)	0,01	
			-0,17			-0,18	(-0,44; 0,45)	
			0,1445			0,2612	0,9752	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,51	2,46	0,20	2,48	3,25	0,60		
	(2,61)	(2,93)	(-0,45; 0,86)	(2,76)	(2,60)	(-0,71; 1,91)	-0,15	
			0,08			0,23	(-0,73; 0,43)	
			0,5359			0,3288	0,6102	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,3090
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	2,32	2,00	-0,44	2,17	2,21	0,46		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,81)	(2,36)	(-1,09; 0,22)	(2,69)	(3,02)	(-0,45; 1,37)	-0,32	
			-0,16			0,17	(-0,80; 0,15)	
			0,1843			0,2910	0,1801	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,56	2,69	0,28	1,20	1,00	-0,45		
	(2,75)	(3,36)	(-0,52; 1,07)	(1,45)	(2,22)	(-2,22; 1,31)	0,30	
			0,11			-0,19	(-0,41; 1,01)	
			0,4874			0,5780	0,3974	
Unbekannt	53	36	31	29	7	7		
	2,26	1,75	-0,39	2,24	1,43	-0,71		
	(2,87)	(2,42)	(-1,42; 0,64)	(2,97)	(1,99)	(-1,59; 0,17)	0,11	
			-0,13			-0,25	(-0,65; 0,87)	
			0,4495			0,0941	0,7651	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q18*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Schluckbeschwerden wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schluckbeschwerden ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schluckbeschwerden Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			**Placebo (N=111)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,8748
Ja	152	143	129	10	6	6		
	2,34	2,88	0,47	1,90	3,33	0,67		
	(2,85)	(3,14)	(-0,01; 0,95)	(1,52)	(2,16)	(-1,50; 2,83)	-0,07	
			0,17			0,24	(-0,88; 0,74)	
			0,0575			0,4650	0,8601	
Nein	40	25	21	89	77	71		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,80	2,28	-0,43	1,92	1,52	-0,04		
	(2,64)	(2,25)	(-1,36; 0,50)	(2,60)	(2,21)	(-0,46; 0,38)	-0,15	
			-0,16			-0,02	(-0,49; 0,20)	
			0,3469			0,8410	0,3981	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9993
Keine	40	25	21	89	77	71		
	2,80	2,28	-0,43	1,92	1,52	-0,04		
	(2,64)	(2,25)	(-1,36; 0,50)	(2,60)	(2,21)	(-0,46; 0,38)	-0,15	
			-0,16			-0,02	(-0,49; 0,20)	
			0,3469			0,8410	0,3981	
Eine	73	69	64	9	5	5		
	2,71	3,06	0,25	1,56	2,80	0,60		
	(3,03)	(3,16)	(-0,47; 0,97)	(1,13)	(1,92)	(-2,26; 3,46)	-0,12	
			0,09			0,21	(-1,03; 0,79)	
			0,4881			0,5913	0,7913	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Zwei	79	74	65	1	1	1		
	2,00	2,72	0,68	5,00	6,00	1,00		
	(2,64)	(3,14)	(0,02; 1,33)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0432			n. b.	0,9039	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,9842
Keine	40	25	21	89	77	71		
	2,80	2,28	-0,43	1,92	1,52	-0,04		
	(2,64)	(2,25)	(-1,36; 0,50)	(2,60)	(2,21)	(-0,46; 0,38)	-0,15	
			-0,16			-0,02	(-0,49; 0,20)	
			0,3469			0,8410	0,3981	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,44	2,18	0,67	1,50	4,00	1,00		
	(2,28)	(3,17)	(0,09; 1,25)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,15	
			0,29			0,44	(-1,17; 0,87)	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0271			n. b.	0,7623	
≥ 21 Tage	134	126	114	8	5	5		
	2,46	2,98	0,44	2,00	3,20	0,60		
	(2,90)	(3,14)	(-0,10; 0,98)	(1,51)	(2,39)	(-2,26; 3,46)	-0,06	
			0,15			0,21	(-0,98; 0,86)	
			0,1102			0,5913	0,9029	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q18*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Schluckbeschwerden wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Schluckbeschwerden ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Schluckbeschwerden Woche 24 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			**Placebo (N=111)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1160
Ja	152	118	107	10	5	5		
	2,34	2,08	-0,24	1,90	3,20	1,20		
	(2,85)	(2,69)	(-0,73; 0,24)	(1,52)	(3,27)	(-1,63; 4,03)	-0,52	
			-0,09			0,43	(-1,34; 0,30)	
			0,3239			0,3046	0,2147	
Nein	40	16	12	89	28	26		
	2,80	2,75	0,33	1,92	1,32	-0,38		
	(2,64)	(3,26)	(-0,92; 1,58)	(2,60)	(2,34)	(-1,10; 0,33)	0,27	

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			-0,15	(-0,22; 0,77)	
			0,5695			0,2779	0,2689	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,1884
Keine	40	16	12	89	28	26		
	2,80	2,75	0,33	1,92	1,32	-0,38		
	(2,64)	(3,26)	(-0,92; 1,58)	(2,60)	(2,34)	(-1,10; 0,33)	0,27	
			0,13			-0,15	(-0,22; 0,77)	
			0,5695			0,2779	0,2689	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,71	1,96	-0,71	1,56	2,50	1,25		
	(3,03)	(2,55)	(-1,36; -0,07)	(1,13)	(3,32)	(-2,93; 5,43)	-0,68	
			-0,25			0,43	(-1,52; 0,16)	
			0,0316			0,4119	0,1119	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	2,00	2,20	0,20	5,00	6,00	1,00		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,64)	(2,83)	(-0,52; 0,92)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5808			n. b.	0,7676	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,1207
Keine	40	16	12	89	28	26		
	2,80	2,75	0,33	1,92	1,32	-0,38		
	(2,64)	(3,26)	(-0,92; 1,58)	(2,60)	(2,34)	(-1,10; 0,33)	0,27	
			0,13			-0,15	(-0,22; 0,77)	
			0,5695			0,2779	0,2689	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,44	1,30	-0,44	1,50				
	(2,28)	(2,54)	(-2,08; 1,19)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			-0,20			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5484			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	108	98	8	5	5		

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,46	2,16	-0,22	2,00	3,20	1,20		
	(2,90)	(2,70)	(-0,74; 0,29)	(1,51)	(3,27)	(-1,63; 4,03)	-0,50	
			-0,08			0,42	(-1,32; 0,32)	
			0,3909			0,3046	0,2291	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q18*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 19: Durchfall

Analysen der ITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Durchfall Woche 12 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)	Placebo (N=111)	Unterschiede zwischen Gruppen

	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	167	149	101	83	77		
	3,10	4,75	1,50	3,19	4,04	0,87		
	(3,31)	(3,34)	(0,85;2,16)	(3,02)	(3,38)	(0,22;1,52)	0,20	
			0,47			0,27	(-0,12;0,52)	
			<0,0001			0,0098	0,2248	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q19*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Durchfall Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	133	118	101	33	31		
	3,10	4,83	2,00	3,19	3,21	0,65		
	(3,31)	(3,35)	(1,29; 2,71)	(3,02)	(3,29)	(-0,39; 1,68)	0,42	
			0,62			0,20	(-0,04; 0,88)	
			<0,0001			0,2130	0,0721	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q19*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Durchfall Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,4625
0	113	102	95	53	49	46		
	2,91	4,78	1,59	2,53	3,86	1,28		
	(3,35)	(3,23)	(0,77;2,41)	(2,87)	(3,41)	(0,50;2,07)	0,10	
			0,50			0,40	(-0,31;0,50)	
			0,0002			0,0019	0,6400	
≥1	83	65	54	48	34	31		
	3,36	4,69	1,35	3,92	4,29	0,26		
	(3,26)	(3,53)	(0,22;2,48)	(3,05)	(3,36)	(-0,90;1,41)	0,34	
			0,42			0,08	(-0,19;0,88)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0202			0,6517	0,2072	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,3219
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	3,71	5,21	1,59	2,88	4,24	1,30		
	(3,51)	(3,12)	(0,55;2,63)	(2,95)	(3,66)	(0,20;2,40)	0,09	
			0,48			0,39	(-0,40;0,58)	
			0,0034			0,0218	0,7276	
Negativ	68	61	55	30	27	26		
	2,82	4,84	1,78	2,63	2,70	0,12		
	(3,17)	(3,31)	(0,58;2,98)	(3,02)	(2,78)	(-1,13;1,36)	0,53	
			0,57			0,04	(-0,08;1,15)	
			0,0043			0,8505	0,0880	
Unbekannt	53	43	36	30	23	21		
	2,60	3,95	0,94	4,17	5,30	1,19		
	(3,12)	(3,62)	(-0,31;2,20)	(2,98)	(3,15)	(0,08;2,30)	-0,08	
			0,31			0,39	(-0,67;0,51)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1357			0,0370	0,7874	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q19*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Durchfall Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,2985

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	113	76	69	53	21	21		
	2,91	4,71	2,01	2,53	3,10	1,19		
	(3,35)	(3,33)	(1,12; 2,91)	(2,87)	(2,93)	(-0,03; 2,41)	0,26	
			0,63			0,37	(-0,29; 0,80)	
			<0,0001			0,0549	0,3488	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	3,36	4,98	1,98	3,92	3,42	-0,50		
	(3,26)	(3,40)	(0,78; 3,18)	(3,05)	(3,96)	(-2,59; 1,59)	0,78	
			0,62			-0,16	(-0,10; 1,65)	
			0,0018			0,6008	0,0799	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1848
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	3,71	5,30	1,96	2,88	3,36	2,23		
	(3,51)	(2,90)	(0,90; 3,01)	(2,95)	(3,48)	(0,33; 4,13)	-0,08	
			0,59			0,67	(-0,75; 0,58)	
			0,0005			0,0249	0,8063	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	68	44	39	30	12	11		
	2,82	4,82	2,05	2,63	1,50	-0,55		
	(3,17)	(3,64)	(0,58; 3,52)	(3,02)	(1,83)	(-2,12; 1,03)	0,83	
			0,66			-0,17	(-0,09; 1,75)	
			0,0075			0,4572	0,0747	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,60	4,14	2,00	4,17	5,86	-0,43		
	(3,12)	(3,58)	(0,70; 3,30)	(2,98)	(3,34)	(-1,61; 0,75)	0,79	
			0,65			-0,14	(-0,12; 1,70)	
			0,0038			0,4072	0,0855	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q19.pdf*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Durchfall wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Durchfall ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Durchfall Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0715
Ja	152	142	128	10	6	6		
	3,01	4,66	1,63	3,60	3,67	-1,33		
	(3,34)	(3,36)	(0,91; 2,34)	(3,17)	(2,88)	(-3,40; 0,73)	0,89	
			0,49			-0,40	(-0,11; 1,88)	
			<0,0001			0,1576	0,0804	
Nein	40	25	21	90	77	71		
	3,73	5,24	0,76	3,18	4,06	1,06		
	(3,20)	(3,23)	(-1,06; 2,58)	(3,02)	(3,43)	(0,38; 1,74)	-0,10	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,25			0,34	(-0,60; 0,41)	
			0,3930			0,0028	0,7086	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,2435
Keine	40	25	21	90	77	71		
	3,73	5,24	0,76	3,18	4,06	1,06		
	(3,20)	(3,23)	(-1,06; 2,58)	(3,02)	(3,43)	(0,38; 1,74)	-0,10	
			0,25			0,34	(-0,60; 0,41)	
			0,3930			0,0028	0,7086	
Eine	73	67	62	9	5	5		
	3,33	4,57	1,31	3,22	3,00	-1,60		
	(3,46)	(3,22)	(0,27; 2,35)	(3,11)	(2,65)	(-4,17; 0,97)	0,85	
			0,38			-0,47	(-0,23; 1,93)	
			0,0146			0,1596	0,1226	
Zwei	79	75	66	1	1	1		
	2,71	4,75	1,92	7,00	7,00	0,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,23)	(3,51)	(0,92; 2,93)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0003			n. b.	0,6411	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,1842
Keine	40	25	21	90	77	71		
	3,73	5,24	0,76	3,18	4,06	1,06		
	(3,20)	(3,23)	(-1,06; 2,58)	(3,02)	(3,43)	(0,38; 1,74)	-0,10	
			0,25			0,34	(-0,60; 0,41)	
			0,3930			0,0028	0,7086	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	2,33	4,35	2,13	3,00	4,00	-2,00		
	(3,11)	(3,12)	(-0,19; 4,45)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)	1,30	
			0,67			-0,63	(-1,62; 4,22)	
			0,0687			n. b.	0,3557	
≥ 21 Tage	134	125	113	8	5	5		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,10	4,70	1,56	3,75	3,60	-1,20		
	(3,38)	(3,40)	(0,80; 2,32)	(3,20)	(3,21)	(-3,89; 1,49)	0,82	
			0,46			-0,36	(-0,26; 1,90)	
			<0,0001			0,2835	0,1369	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q19*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Durchfall wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Durchfall ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Durchfall Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,3347
Ja	152	117	106	10	5	5		
	3,01	4,85	2,13	3,60	4,00	0,00		
	(3,34)	(3,29)	(1,38; 2,88)	(3,17)	(4,18)	(-5,41; 5,41)	0,64	
			0,64			0,00	(-0,43; 1,71)	
			<0,0001			1,0000	0,2380	
Nein	40	16	12	90	28	26		
	3,73	4,69	0,83	3,18	3,07	0,77		
	(3,20)	(3,89)	(-1,57; 3,24)	(3,02)	(3,17)	(-0,25; 1,79)	0,02	
			0,27			0,25	(-0,66; 0,71)	
			0,4618			0,1343	0,9511	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,6925
Keine	40	16	12	90	28	26		
	3,73	4,69	0,83	3,18	3,07	0,77		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,20)	(3,89)	(-1,57; 3,24)	(3,02)	(3,17)	(-0,25; 1,79)	0,02	
			0,27			0,25	(-0,66; 0,71)	
			0,4618			0,1343	0,9511	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	3,33	4,70	1,75	3,22	3,00	-0,25		
	(3,46)	(3,55)	(0,65; 2,85)	(3,11)	(4,08)	(-8,19; 7,69)	0,58	
			0,51			-0,07	(-0,64; 1,81)	
			0,0025			0,9265	0,3430	
Zwei	79	60	54	1	1	1		
	2,71	4,98	2,50	7,00	8,00	1,00		
	(3,23)	(3,04)	(1,45; 3,55)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,7013	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,3706
Keine	40	16	12	90	28	26		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,73	4,69	0,83	3,18	3,07	0,77		
	(3,20)	(3,89)	(-1,57; 3,24)	(3,02)	(3,17)	(-0,25; 1,79)	0,02	
			0,27			0,25	(-0,66; 0,71)	
			0,4618			0,1343	0,9511	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	2,33	5,30	3,78	3,00				
	(3,11)	(3,80)	(1,01; 6,54)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			1,19			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0136			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	107	97	8	5	5		
	3,10	4,80	1,98	3,75	4,00	0,00		
	(3,38)	(3,25)	(1,19; 2,77)	(3,20)	(4,18)	(-5,41; 5,41)	0,59	
			0,59			0,00	(-0,48; 1,65)	
			<0,0001			1,0000	0,2756	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q19*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

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

In die Bewertung wurde nur die Studie XL 184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 MDASI-THY Lebensqualität– RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung von MDASI

Studie	Operationalisierung
XL184-301	Das MDASI Schilddrüsen Modul (MDASI-THY) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten (“Patient reported Outcome “). Mit diesem Instrument beurteilt der Patient die Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben. Der MDASI-THY besteht aus zwei Teilen. Beim ersten Teil wird der Schweregrad von 19 Symptomen abgefragt. Davon beziehen sich 13 Fragen auf allgemeine Symptome bei Patienten mit Krebserkrankungen. Sechs Fragen sind spezifisch für Schilddrüsenkrebs. Der Schweregrad der Symptome wird eingeschätzt auf einer Skala von 0 (Symptom ist nicht aufgetreten) bis 10 (Symptom war in der schlimmsten vorstellbaren Ausprägung vorhanden). Der zweite Teil besteht aus sechs Fragen zur Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient durch die Symptome in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet. Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline Angaben wurden für folgende Subskalen des MDASI-THY berichtet: - Mittelwert der primären Symptome Diarrhö, Fatigue, Schlafstörungen, Leid und Einschränkungen im Erinnerungsvermögen - Mittelwert aller 19 Symptom-ITEMs - Mittelwert für die Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten (6 ITEMs) Die Befragung erfolgte bei der Erstuntersuchung and alle 12 Wochen (±5 Tagen) seit Randomisierung bis zur Krankheitsprogression. Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 Prozent der Fragen beantwortet hat. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert. Die Auswertungen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. Bei der Analyse wurden nur beantwortete Fragen berücksichtigt. Da einige Patienten nicht alle Fragen beantwortet haben, variiert die Größe der mITT-Population. Sugruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zu MDASI-THY Morbidität wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Details der *a priori* bzw. *post hoc* berücksichtigten Subgruppen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Ergebnisse aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppen sind im

	Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Zusätzlich sind in diesem Abschnitt 4.3.1.3.1.3 die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). *Post hoc* Sensitivitätsanalysen: um den Effekt der Dosisreduzierung auf die Ergebnisse des MDASI-THY-Fragebogens zu untersuchen, wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese werden der Vollständigkeit halber dargestellt, sind jedoch nicht aussagekräftig.

Quelle: Gning, 2009 ((11)).
Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module, ITT: Intention to treat

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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDASI 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
XL184-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY für Morbidität erfolgte auf Basis der modifizierten ITT (mITT) Population, d. h. nur auf Basis der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MDASI-THY Lebensqualität als hoch eingestuft.

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

Gesamtpopulation und die Subgruppenanalysen für die Teilpopulationen mit RET-M918T-Mutation sowie ECOG-PS≥1 wurden in den Studien signifikante Ergebnisse erzielt, die in

Tabelle 4-159 bis Tabelle 4-192 gesondert dargestellt werden. Eine Aufstellung sämtlicher signifikanter wie nicht signifikanter Ergebnisse ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 hinterlegt. Im Folgenden sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Gesamtpopulation sowie der beiden genannten Teilpopulationen für die MDASI-THY-Items, welche sich auf die Lebensqualität beziehen (Item 20 bis 25) dargestellt.

In Woche 12 konnten bei Patienten mit ECOG-PS=0 statistisch signifikante Veränderungen für die Endpunkte Generelle Aktivität (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,0082; Unterschiede in der Effektstärke=0,47 (95 % KI [0,07;0,87])) und Gehen (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,0008; Unterschiede in der Effektstärke=0,59 (95 % KI [0,21;0,98])) nachgewiesen werden.

Ebenfalls beim Endpunkt Generelle Aktivität besteht ein Hinweis auf eine Veränderung in der Subpopulation mit ECOG-PS≥1. Der Effektmodifikator ist statistisch nicht signifikant, eine Tendenz ist jedoch zugunsten von Cabozantinib zu erkennen.

Beim Endpunkt Stimmung ist der Subgruppeninteraktionsterm für die Subgruppen nach ECOG-PS in Woche 12 statistisch signifikant, die Unterschiede in der Effektstärke jedoch nicht (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,0476; ECOG-PS=0 Unterschiede in der Effektstärke=0,24 (95 % KI [-0,11;0,58]); ECOG-PS≥1 Unterschiede in der Effektstärke=-0,35 (95 % [KI -0,85;0,14])). Für die Subpopulation mit positivem RET-M918T-Status besteht ein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und es ist eine Tendenz zugunsten von Cabozantinib zu erkennen. Die Werte für Woche 24 sind äquivalent.

Für den Endpunkt Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ist in Woche 12 für Patienten mit einem ECOG-PS≥1 ein Hinweis für einen statistisch signifikanten Interaktionsterm zu erkennen, der Effektmodifikator ist zugunsten von Cabozantinib statistisch signifikant (p-Wert für tx*Subgruppeninteraktion=0,0211; Unterschiede in der Effektstärke=-0,56 (95 % KI [-0,97;-0,15])).

Der Endpunkt Beziehungen zu anderen Menschen bietet in Woche 12 einen Hinweis auf einen statistisch signifikanten Interaktionsterm für die RET-M918T-Subgruppen. Der Effektmodifikator ist jedoch weder für Patienten mit positivem oder negativem Mutationsstatus signifikant. Gleiches gilt beim Endpunkt Gehen in Woche 24 sowie dem Endpunkt Lebensfreude in Woche für in den Subgruppen nach ECOG-PS. Die restlichen Items zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

1. Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. Oncology. 2009;76(1):59-68. Epub 2008/12/05.

1. Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. Oncology. 2009;76(1):59-68. Epub 2008/12/05.

Frage 20: Generelle Aktivität

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	168	150	99	82	74		
	2,96	4,18	1,18	2,71	3,29	0,82		
	(2,97)	(3,17)	(0,68;1,68)	(2,80)	(3,36)	(0,13;1,52)	0,12	
			0,41			0,28	(-0,17;0,42)	
			<0,0001			0,0207	0,4139	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q20*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	133	118	99	33	30		
	2,96	3,35	0,81	2,71	3,24	0,97		
	(2,97)	(2,91)	(0,30; 1,31)	(2,80)	(3,51)	(-0,35; 2,29)	-0,06	
			0,28			0,33	(-0,47; 0,35)	
			0,0022			0,1453	0,7894	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q20*
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,0082
0	113	102	95	51	48	43		
	2,49	4,28	1,76	1,63	2,31	0,51		
	(2,82)	(3,07)	(1,17;2,35)	(2,30)	(3,07)	(-0,41;1,43)	0,47	
			0,66			0,19	(0,07;0,87)	
			<0,0001			0,2690	0,0223	
≥1	83	66	55	48	34	31		
	3,60	4,02	0,18	3,85	4,68	1,26		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,06)	(3,34)	(-0,67;1,04)	(2,84)	(3,32)	(0,16;2,36)	-0,36	
			0,06			0,42	(-0,83;0,10)	
			0,6716			0,0264	0,1266	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5863
Positiv	75	64	59	40	33	29		
	2,40	3,75	1,22	2,45	3,48	1,10		
	(2,75)	(2,88)	(0,44;2,00)	(2,62)	(3,78)	(0,02;2,19)	0,04	
			0,45			0,41	(-0,45;0,54)	
			0,0028			0,0460	0,8617	
Negativ	68	62	56	29	27	25		
	3,63	4,03	0,59	2,48	2,70	0,44		
	(3,06)	(3,22)	(-0,25;1,43)	(2,97)	(3,12)	(-1,01;1,89)	0,05	
			0,19			0,15	(-0,47;0,56)	
			0,1663			0,5357	0,8493	
Unbekannt	53	42	35	30	22	20		
	2,89	5,05	2,06	3,27	3,73	0,90		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,04)	(3,41)	(1,02;3,09)	(2,86)	(3,03)	(-0,32;2,12)	0,39	
			0,69			0,30	(-0,15;0,93)	
			0,0003			0,1401	0,1567	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q20*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Generelle Aktivität Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,1937
0	113	76	69	51	21	20		
	2,49	3,32	1,16	1,63	2,05	0,70		
	(2,82)	(2,99)	(0,63; 1,69)	(2,30)	(2,97)	(-1,13; 2,53)	0,17	
			0,43			0,26	(-0,33; 0,68)	
			<0,0001			0,4330	0,4996	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	3,60	3,40	0,31	3,85	5,33	1,50		
	(3,06)	(2,82)	(-0,68; 1,29)	(2,84)	(3,50)	(-0,47; 3,47)	-0,40	
			0,10			0,50	(-1,17; 0,37)	
			0,5335			0,1197	0,3047	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2792
Positiv	75	52	47	40	14	13		
	2,40	3,38	1,32	2,45	3,36	2,38		
	(2,75)	(2,72)	(0,64; 2,00)	(2,62)	(3,65)	(0,53; 4,24)	-0,39	
			0,49			0,88	(-0,97; 0,18)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0003			0,0160	0,1760	
Negativ	68	45	40	29	12	10		
	3,63	3,49	0,33	2,48	3,08	0,30		
	(3,06)	(3,05)	(-0,77; 1,42)	(2,97)	(3,82)	(-2,97; 3,57)	0,01	
			0,11			0,10	(-0,85; 0,87)	
			0,5524			0,8402	0,9847	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,89	3,14	0,65	3,27	3,29	-0,71		
	(3,04)	(3,04)	(-0,27; 1,56)	(2,86)	(3,15)	(-1,99; 0,56)	0,46	
			0,22			-0,24	(-0,21; 1,12)	
			0,1585			0,2199	0,1729	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q20*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Generelle Aktivität wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Generelle Aktivität ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Generelle Aktivität Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=98)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	**Woche 12 n Mittelwert (SD)**	**Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)**	**Woche 12 n Mittelwert (SD)**	**Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,5950
Ja	152	143	129	10	6	6		
	2,74	4,10	1,25	2,20	5,33	2,00		
	(2,86)	(3,16)	(0,71; 1,79)	(2,70)	(4,08)	(-2,45; 6,45)	-0,26	
			0,44			0,70	(-1,17; 0,65)	
			<0,0001			0,3004	0,5675	
Nein	40	25	21	88	76	68		
	3,93	4,64	0,76	2,80	3,13	0,72		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,23)	(3,24)	(-0,66; 2,18)	(2,82)	(3,28)	(0,02; 1,42)	0,01	
			0,26			0,24	(-0,48; 0,51)	
			0,2753			0,0433	0,9552	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,3593
Keine	40	25	21	88	76	68		
	3,93	4,64	0,76	2,80	3,13	0,72		
	(3,23)	(3,24)	(-0,66; 2,18)	(2,82)	(3,28)	(0,02; 1,42)	0,01	
			0,26			0,24	(-0,48; 0,51)	
			0,2753			0,0433	0,9552	
Eine	73	67	62	9	5	5		
	2,62	3,72	0,98	2,00	4,40	1,20		
	(2,96)	(3,09)	(0,18; 1,79)	(2,78)	(3,78)	(-4,02; 6,42)	-0,07	
			0,33			0,41	(-1,10; 0,95)	
			0,0174			0,5583	0,8865	
Zwei	79	76	67	1	1	1		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,86	4,43	1,49	4,00	10,00	6,00		
	(2,78)	(3,21)	(0,76; 2,23)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0001			n. b.	0,1428	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7205
Keine	40	25	21	88	76	68		
	3,93	4,64	0,76	2,80	3,13	0,72		
	(3,23)	(3,24)	(-0,66; 2,18)	(2,82)	(3,28)	(0,02; 1,42)	0,01	
			0,26			0,24	(-0,48; 0,51)	
			0,2753			0,0433	0,9552	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,22	5,35	2,13	5,00	9,00	1,00		
	(2,71)	(3,33)	(0,55; 3,71)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,40	
			0,76			0,35	(-1,84; 2,64)	
			0,0117			n. b.	0,7060	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	134	126	114	8	5	5		
	2,68	3,93	1,13	1,50	4,60	2,20		
	(2,88)	(3,11)	(0,55; 1,71)	(2,00)	(4,10)	(-3,65; 8,05)	-0,38	
			0,40			0,77	(-1,39; 0,64)	
			0,0002			0,3554	0,4637	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q20*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Generelle Aktivität wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Generelle Aktivität ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation

($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Generelle Aktivität Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1228
Ja	152	117	106	10	5	5		
	2,74	3,38	0,74	2,20	4,40	2,60		
	(2,86)	(2,91)	(0,18; 1,29)	(2,70)	(4,34)	(-0,12; 5,32)	-0,65	
			0,26			0,91	(-1,57; 0,26)	
			0,0100			0,0568	0,1582	
Nein	40	16	12	88	28	25		
	3,93	3,13	1,42	2,80	3,04	0,64		
	(3,23)	(2,99)	(0,39; 2,45)	(2,82)	(3,39)	(-0,89; 2,17)	0,26	
			0,48			0,22	(-0,51; 1,03)	
			0,0115			0,3951	0,4930	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,1378
Keine	40	16	12	88	28	25		
	3,93	3,13	1,42	2,80	3,04	0,64		
	(3,23)	(2,99)	(0,39; 2,45)	(2,82)	(3,39)	(-0,89; 2,17)	0,26	
			0,48			0,22	(-0,51; 1,03)	
			0,0115			0,3951	0,4930	
Eine	73	56	51	9	4	4		
	2,62	3,30	0,59	2,00	3,00	1,75		
	(2,96)	(2,97)	(-0,25; 1,42)	(2,78)	(3,46)	(-0,25; 3,75)	-0,40	
			0,20			0,60	(-1,42; 0,63)	
			0,1640			0,0689	0,4445	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	2,86	3,46	0,87	4,00	10,00	6,00		
	(2,78)	(2,87)	(0,11; 1,64)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0261			n. b.	0,0780	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,1283
Keine	40	16	12	88	28	25		
	3,93	3,13	1,42	2,80	3,04	0,64		
	(3,23)	(2,99)	(0,39; 2,45)	(2,82)	(3,39)	(-0,89; 2,17)	0,26	
			0,48			0,22	(-0,51; 1,03)	
			0,0115			0,3951	0,4930	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,22	3,20	0,44	5,00				
	(2,71)	(3,22)	(-0,78; 1,67)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,16			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4260			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	107	97	8	5	5		
	2,68	3,40	0,76	1,50	4,40	2,60		
	(2,88)	(2,89)	(0,16; 1,36)	(2,00)	(4,34)	(-0,12; 5,32)	-0,65	
			0,27			0,91	(-1,59; 0,30)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=98)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0135			0,0568	0,1786	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q20*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 21: Stimmung

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Stimmung Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	168	149	101	82	76		
	2,79	3,35	0,55	2,41	2,90	0,51		
	(2,81)	(3,06)	(0,09;1,01)	(2,62)	(2,90)	(-0,11;1,14)	0,01	
			0,20			0,19	(-0,27;0,30)	
			0,0185			0,1067	0,9249	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q21*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Stimmung Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	133	118	101	33	31		
	2,79	2,83	0,29	2,41	3,03	0,90		
	(2,81)	(2,66)	(-0,16; 0,74)	(2,62)	(3,58)	(-0,42; 2,23)	-0,22	
			0,10			0,33	(-0,62; 0,17)	
			0,2071			0,1737	0,2677	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q21*

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Stimmung Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,0476
0	112	102	94	53	48	45		
	2,65	3,33	0,78	1,85	2,10	0,11		
	(2,93)	(3,09)	(0,21;1,34)	(2,48)	(2,72)	(-0,65;0,87)	0,24	
			0,28			0,04	(-0,11;0,58)	
			0,0075			0,7700	0,1740	
≥1	83	66	55	48	34	31		
	2,98	3,38	0,16	3,02	4,03	1,10		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,65)	(3,04)	(-0,62;0,95)	(2,65)	(2,80)	(0,01;2,18)	-0,35	
			0,06			0,41	(-0,85;0,14)	
			0,6784			0,0478	0,1596	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,0504
Positiv	74	63	57	41	33	30		
	2,77	3,00	0,19	2,49	3,48	1,27		
	(2,82)	(2,69)	(-0,46;0,84)	(2,71)	(3,26)	(0,07;2,46)	-0,39	
			0,07			0,46	(-0,83;0,05)	
			0,5537			0,0388	0,0847	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,71	3,19	0,50	1,97	2,37	0,12		
	(2,61)	(3,07)	(-0,35;1,35)	(2,36)	(2,56)	(-0,90;1,13)	0,15	
			0,20			0,05	(-0,40;0,71)	
			0,2435			0,8172	0,5886	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	2,92	4,09	1,19	2,73	2,68	-0,10		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,08)	(3,48)	(0,26;2,13)	(2,75)	(2,66)	(-1,05;0,85)	0,44	
			0,40			-0,03	(-0,04;0,91)	
			0,0135			0,8274	0,0712	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q21*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Stimmung Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,2150
0	112	76	69	53	21	21		
	2,65	2,72	0,41	1,85	2,14	0,52		
	(2,93)	(2,73)	(-0,14; 0,95)	(2,48)	(3,42)	(-1,39; 2,44)	-0,04	
			0,15			0,19	(-0,55; 0,46)	
			0,1446			0,5753	0,8680	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,98	2,96	0,12	3,02	4,58	1,70		
	(2,65)	(2,59)	(-0,66; 0,90)	(2,65)	(3,45)	(0,48; 2,92)	-0,60	
			0,05			0,64	(-1,27; 0,08)	
			0,7541			0,0116	0,0842	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1448
Positiv	74	52	47	41	14	13		
	2,77	2,65	0,11	2,49	3,50	1,92		
	(2,82)	(2,42)	(-0,61; 0,82)	(2,71)	(3,96)	(-0,73; 4,57)	-0,65	
			0,04			0,69	(-1,32; 0,01)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,7666			0,1400	0,0543	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,71	3,20	0,75	1,97	2,00	0,09		
	(2,61)	(2,83)	(-0,20; 1,70)	(2,36)	(2,86)	(-2,21; 2,39)	0,26	
			0,30			0,04	(-0,57; 1,09)	
			0,1191			0,9315	0,5315	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,92	2,61	-0,03	2,73	3,86	0,29		
	(3,08)	(2,81)	(-0,63; 0,56)	(2,75)	(4,02)	(-1,38; 1,95)	-0,11	
			-0,01			0,10	(-0,58; 0,37)	
			0,9126			0,6891	0,6486	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q21*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Stimmung wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Stimmung ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Stimmung Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,6693
Ja	151	144	129	10	6	6		
	2,67	3,27	0,54	2,60	4,00	1,00		
	(2,66)	(3,04)	(0,06; 1,03)	(3,27)	(3,16)	(-1,89; 3,89)	-0,17	
			0,20			0,37	(-1,02; 0,69)	
			0,0292			0,4150	0,6957	
Nein	40	24	20	90	76	70		
	3,38	3,83	0,60	2,41	2,82	0,47		
	(3,27)	(3,20)	(-0,83; 2,03)	(2,56)	(2,88)	(-0,19; 1,13)	0,05	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,21			0,17	(-0,46; 0,55)	
			0,3900			0,1566	0,8578	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,4125
Keine	40	24	20	90	76	70		
	3,38	3,83	0,60	2,41	2,82	0,47		
	(3,27)	(3,20)	(-0,83; 2,03)	(2,56)	(2,88)	(-0,19; 1,13)	0,05	
			0,21			0,17	(-0,46; 0,55)	
			0,3900			0,1566	0,8578	
Eine	73	68	63	9	5	5		
	2,59	3,04	0,40	2,00	3,60	1,60		
	(2,67)	(2,99)	(-0,36; 1,15)	(2,83)	(3,36)	(-1,64; 4,84)	-0,45	
			0,15			0,60	(-1,48; 0,58)	
			0,2992			0,2420	0,3889	
Zwei	78	76	66	1	1	1		
	2,74	3,47	0,68	8,00	6,00	-2,00		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,67)	(3,09)	(0,04; 1,32)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0363			n. b.	0,3081	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,9067
Keine	40	24	20	90	76	70		
	3,38	3,83	0,60	2,41	2,82	0,47		
	(3,27)	(3,20)	(-0,83; 2,03)	(2,56)	(2,88)	(-0,19; 1,13)	0,05	
			0,21			0,17	(-0,46; 0,55)	
			0,3900			0,1566	0,8578	
<21 Tage	17	17	14	2	1	1		
	2,88	3,71	1,07	6,00	7,00	2,00		
	(3,18)	(3,04)	(-0,46; 2,60)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)	-0,30	
			0,35			0,64	(-2,20; 1,61)	
			0,1535			n. b.	0,7399	
≥ 21 Tage	134	127	115	8	5	5		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,64	3,21	0,48	1,75	3,40	0,80		
	(2,60)	(3,05)	(-0,04; 1,00)	(3,06)	(3,13)	(-2,97; 4,57)	-0,12	
			0,18			0,30	(-1,10; 0,85)	
			0,0713			0,5870	0,8035	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q21*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Stimmung wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Stimmung ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Stimmung Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,9699
Ja	151	117	106	10	5	5		
	2,67	2,81	0,25	2,60	2,40	0,60		
	(2,66)	(2,60)	(-0,25; 0,74)	(3,27)	(3,36)	(-1,07; 2,27)	-0,13	
			0,09			0,22	(-0,98; 0,72)	
			0,3260			0,3739	0,7594	
Nein	40	16	12	90	28	26		
	3,38	2,94	0,67	2,41	3,14	0,96		
	(3,27)	(3,15)	(-0,25; 1,58)	(2,56)	(3,67)	(-0,62; 2,54)	-0,11	
			0,24			0,34	(-0,96; 0,74)	
			0,1360			0,2219	0,8027	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,9751
Keine	40	16	12	90	28	26		
	3,38	2,94	0,67	2,41	3,14	0,96		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,27)	(3,15)	(-0,25; 1,58)	(2,56)	(3,67)	(-0,62; 2,54)	-0,11	
			0,24			0,34	(-0,96; 0,74)	
			0,1360			0,2219	0,8027	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	2,59	2,88	0,27	2,00	1,00	0,75		
	(2,67)	(2,87)	(-0,50; 1,04)	(2,83)	(1,41)	(-1,64; 3,14)	-0,18	
			0,10			0,28	(-1,23; 0,87)	
			0,4848			0,3910	0,7332	
Zwei	78	60	54	1	1	1		
	2,74	2,75	0,22	8,00	8,00	0,00		
	(2,67)	(2,35)	(-0,43; 0,87)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4950			n. b.	0,9265	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,9289
Keine	40	16	12	90	28	26		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,38	2,94	0,67	2,41	3,14	0,96		
	(3,27)	(3,15)	(-0,25; 1,58)	(2,56)	(3,67)	(-0,62; 2,54)	-0,11	
			0,24			0,34	(-0,96; 0,74)	
			0,1360			0,2219	0,8027	
<21 Tage	17	9	8	2	0	0		
	2,88	2,78	1,25	6,00				
	(3,18)	(2,91)	(-0,93; 3,43)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,40			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2168			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	108	98	8	5	5		
	2,64	2,81	0,16	1,75	2,40	0,60		
	(2,60)	(2,59)	(-0,35; 0,67)	(3,06)	(3,36)	(-1,07; 2,27)	-0,17	
			0,06			0,23	(-1,04; 0,70)	
			0,5279			0,3739	0,7056	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen /

gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q21*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 22: Arbeit (einschließlich Hausarbeit)

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-171 Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	168	149	101	82	76		
	3,51	4,08	0,46	2,77	3,34	0,88		
	(3,28)	(3,28)	(-0,07;0,98)	(3,02)	(3,33)	(0,14;1,62)	-0,13	
			0,14			0,28	(-0,42;0,15)	
			0,0896			0,0201	0,3547	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q22*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	134	119	101	33	31		
	3,51	3,50	0,51	2,77	3,18	1,23		
	(3,28)	(3,07)	(-0,04; 1,07)	(3,02)	(3,51)	(-0,13; 2,58)	-0,22	
			0,16			0,38	(-0,62; 0,17)	
			0,0698			0,0739	0,2698	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q22*

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,0211
0	113	102	95	53	48	45		
	3,12	4,25	1,06	1,58	2,21	0,69		
	(3,28)	(3,33)	(0,38;1,74)	(2,42)	(2,76)	(-0,33;1,71)	0,12	
			0,35			0,23	(-0,27;0,52)	
			0,0025			0,1814	0,5389	
≥1	82	66	54	48	34	31		
	4,05	3,82	-0,61	4,08	4,94	1,16		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,23)	(3,20)	(-1,39;0,17)	(3,10)	(3,45)	(0,06;2,27)	-0,56	
			-0,19			0,36	(-0,97;-0,15)	
			0,1212			0,0400	0,0083	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4580
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	3,35	3,92	0,40	2,59	2,82	0,63		
	(3,26)	(3,07)	(-0,47;1,26)	(2,81)	(3,26)	(-0,66;1,93)	-0,08	
			0,13			0,20	(-0,56;0,40)	
			0,3613			0,3256	0,7538	
Negativ	67	62	55	30	27	26		
	3,97	4,06	0,09	2,63	3,48	1,23		
	(3,31)	(3,40)	(-0,81;0,99)	(3,25)	(3,47)	(-0,12;2,58)	-0,35	
			0,03			0,37	(-0,82;0,13)	
			0,8398			0,0728	0,1541	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	3,15	4,35	1,11	3,17	3,95	0,80		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,27)	(3,46)	(0,05;2,17)	(3,13)	(3,30)	(-0,52;2,12)	0,10	
			0,34			0,25	(-0,43;0,62)	
			0,0399			0,2200	0,7134	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q22*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,4982
0	113	77	70	53	21	21		
	3,12	3,31	0,73	1,58	2,05	1,10		
	(3,28)	(3,02)	(0,08; 1,38)	(2,42)	(2,80)	(-0,58; 2,77)	-0,12	
			0,24			0,36	(-0,60; 0,36)	
			0,0278			0,1885	0,6198	
≥1	82	57	49	48	12	10		
	4,05	3,75	0,20	4,08	5,17	1,50		
	(3,23)	(3,14)	(-0,80; 1,21)	(3,10)	(3,86)	(-1,27; 4,27)	-0,41	
			0,06			0,47	(-1,18; 0,37)	
			0,6845			0,2509	0,2979	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2180
Positiv	75	53	48	41	14	13		
	3,35	3,91	1,19	2,59	3,71	2,77		
	(3,26)	(2,93)	(0,31; 2,06)	(2,81)	(3,77)	(0,48; 5,06)	-0,51	
			0,38			0,89	(-1,15; 0,13)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0088			0,0218	0,1173	
Negativ	67	45	40	30	12	11		
	3,97	3,58	-0,20	2,63	2,83	0,73		
	(3,31)	(3,30)	(-1,32; 0,92)	(3,25)	(3,88)	(-1,88; 3,33)	-0,28	
			-0,06			0,22	(-1,02; 0,46)	
			0,7194			0,5476	0,4499	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	3,15	2,81	0,39	3,17	2,71	-0,86		
	(3,27)	(2,94)	(-0,45; 1,23)	(3,13)	(2,50)	(-2,58; 0,87)	0,39	
			0,12			-0,27	(-0,20; 0,97)	
			0,3542			0,2695	0,1898	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q22*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Arbeit (einschließlich Hausarbeit) wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0509
Ja	151	143	128	10	6	6		
	3,37	3,93	0,42	2,60	6,83	3,50		
	(3,15)	(3,23)	(-0,14; 0,98)	(2,37)	(2,86)	(0,07; 6,93)	-0,99	
			0,14			1,13	(-1,84; -0,14	
			0,1369			0,0470	0,0225	
Nein	40	25	21	90	76	70		
	4,18	4,96	0,67	2,81	3,07	0,66		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,67)	(3,45)	(-1,04; 2,37)	(3,11)	(3,23)	(-0,10; 1,41)	0,00	
			0,20			0,20	(-0,49; 0,50)	
			0,4244			0,0861	0,9908	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,0470
Keine	40	25	21	90	76	70		
	4,18	4,96	0,67	2,81	3,07	0,66		
	(3,67)	(3,45)	(-1,04; 2,37)	(3,11)	(3,23)	(-0,10; 1,41)	0,00	
			0,20			0,20	(-0,49; 0,50)	
			0,4244			0,0861	0,9908	
Eine	73	67	62	9	5	5		
	3,48	3,70	0,29	2,67	6,20	2,60		
	(3,44)	(3,27)	(-0,56; 1,14)	(2,50)	(2,68)	(-0,75; 5,95)	-0,69	
			0,09			0,77	(-1,61; 0,23)	
			0,4995			0,0978	0,1403	
Zwei	78	76	66	1	1	1		

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,27	4,13	0,55	2,00	10,00	8,00		
	(2,87)	(3,21)	(-0,20; 1,29)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1490			n. b.	0,0175	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,0641
Keine	40	25	21	90	76	70		
	4,18	4,96	0,67	2,81	3,07	0,66		
	(3,67)	(3,45)	(-1,04; 2,37)	(3,11)	(3,23)	(-0,10; 1,41)	0,00	
			0,20			0,20	(-0,49; 0,50)	
			0,4244			0,0861	0,9908	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,67	5,59	2,13	5,00	9,00	1,00		
	(3,48)	(3,48)	(0,99; 3,28)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,32	
			0,60			0,28	(-0,98; 1,62)	
			0,0013			n. b.	0,6036	

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 21 Tage	133	126	113	8	5	5		
	3,33	3,71	0,19	2,00	6,40	4,00		
	(3,11)	(3,15)	(-0,41; 0,80)	(1,60)	(2,97)	(-0,21; 8,21)	-1,25	
			0,06			1,31	(-2,21; -0,28	
			0,5253			0,0577	0,0118	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q22*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Arbeit (einschließlich Hausarbeit) wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit) Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,0813
Ja	151	118	107	10	5	5		
	3,37	3,46	0,40	2,60	5,20	3,00		
	(3,15)	(3,03)	(-0,19; 1,00)	(2,37)	(4,60)	(-1,30; 7,30)	-0,84	
			0,13			0,96	(-1,74; 0,07)	
			0,1830			0,1249	0,0711	
Nein	40	16	12	90	28	26		
	4,18	3,81	1,50	2,81	2,82	0,88		
	(3,67)	(3,41)	(-0,09; 3,09)	(3,11)	(3,26)	(-0,61; 2,38)	0,19	
			0,46			0,27	(-0,54; 0,91)	
			0,0623			0,2331	0,6044	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,0499

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine	40	16	12	90	28	26		
	4,18	3,81	1,50	2,81	2,82	0,88		
	(3,67)	(3,41)	(-0,09; 3,09)	(3,11)	(3,26)	(-0,61; 2,38)	0,19	
			0,46			0,27	(-0,54; 0,91)	
			0,0623			0,2331	0,6044	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	3,48	3,51	0,27	2,67	4,00	1,75		
	(3,44)	(3,18)	(-0,70; 1,24)	(2,50)	(4,32)	(-2,01; 5,51)	-0,44	
			0,08			0,52	(-1,51; 0,63)	
			0,5814			0,2351	0,4111	
Zwei	78	61	55	1	1	1		
	3,27	3,41	0,53	2,00	10,00	8,00		
	(2,87)	(2,92)	(-0,20; 1,26)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1533			n. b.	0,0083	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								

	Cabozantinib (N=191)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,0752
Keine	40	16	12	90	28	26		
	4,18	3,81	1,50	2,81	2,82	0,88		
	(3,67)	(3,41)	(-0,09; 3,09)	(3,11)	(3,26)	(-0,61; 2,38)	0,19	
			0,46			0,27	(-0,54; 0,91)	
			0,0623			0,2331	0,6044	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,67	3,90	1,22	5,00				
	(3,48)	(3,11)	(-0,94; 3,39)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,35			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2295			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	133	108	98	8	5	5		
	3,33	3,42	0,33	2,00	5,20	3,00		
	(3,11)	(3,04)	(-0,30; 0,95)	(1,60)	(4,60)	(-1,30; 7,30)	-0,88	
			0,11			0,98	(-1,81; 0,06)	
			0,3041			0,1249	0,0664	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q22*
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 23: Beziehungen zu anderen Menschen

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-177 :Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	165	147	101	81	75		
	1,87	2,87	0,98	2,05	2,15	0,00		
	(2,52)	(3,14)	(0,48;1,47)	(2,84)	(2,71)	(-0,67;0,67)	0,37	
			0,37			0,00	(0,05;0,69)	
			0,0001			1,0000	0,0222	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen

den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q23*
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	133	118	101	33	31		
	1,87	2,11	0,38	2,05	2,76	0,81		
	(2,52)	(2,73)	(-0,11; 0,87)	(2,84)	(3,32)	(-0,56; 2,17)	-0,16	
			0,14			0,31	(-0,61; 0,28)	
			0,1265			0,2367	0,4735	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q23*

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,7948
0	113	100	93	53	48	45		
	1,87	2,84	0,96	1,40	1,65	0,07		
	(2,75)	(3,11)	(0,37;1,54)	(2,55)	(2,60)	(-0,77;0,91)	0,33	
			0,36			0,02	(-0,05;0,71)	
			0,0016			0,8738	0,0848	
≥1	83	65	54	48	33	30		
	1,87	2,92	1,02	2,77	2,88	-0,10		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,19)	(3,21)	(0,09;1,94)	(2,98)	(2,74)	(-1,27;1,07)	0,45	
			0,41			-0,04	(-0,15;1,04)	
			0,0313			0,8620	0,1397	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1086
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	1,93	2,51	0,41	2,07	2,55	0,30		
	(2,75)	(2,51)	(-0,25;1,08)	(2,76)	(3,03)	(-0,77;1,37)	0,04	
			0,15			0,11	(-0,39;0,47)	
			0,2188			0,5725	0,8493	
Negativ	68	60	54	30	26	25		
	1,84	2,53	0,81	2,00	1,65	-0,20		
	(2,32)	(3,13)	(-0,01;1,64)	(3,14)	(2,31)	(-1,59;1,19)	0,39	
			0,31			-0,08	(-0,19;0,97)	
			0,0528			0,7698	0,1852	
Unbekannt	53	42	35	30	22	20		
	1,81	3,90	2,17	2,07	2,14	-0,20		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,48)	(3,79)	(0,95;3,39)	(2,72)	(2,64)	(-1,32;0,92)	0,92	
			0,85			-0,08	(0,23;1,62)	
			0,0009			0,7132	0,0103	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q23*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Beziehungen zu anderen Menschen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,9480
0	113	76	69	53	21	21		
	1,87	1,84	0,29	1,40	1,95	0,76		
	(2,75)	(2,50)	(-0,29; 0,87)	(2,55)	(2,99)	(-0,95; 2,47)	-0,18	
			0,11			0,28	(-0,69; 0,34)	
			0,3245			0,3634	0,4981	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	1,87	2,47	0,51	2,77	4,17	0,90		
	(2,19)	(2,99)	(-0,37; 1,39)	(2,98)	(3,51)	(-1,85; 3,65)	-0,16	
			0,20			0,36	(-1,04; 0,73)	
			0,2473			0,4778	0,7258	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6965

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	75	52	47	41	14	13		
	1,93	1,88	0,32	2,07	2,93	1,31		
	(2,75)	(2,54)	(-0,45; 1,09)	(2,76)	(3,52)	(-1,13; 3,74)	-0,36	
			0,12			0,48	(-1,03; 0,32)	
			0,4068			0,2646	0,2913	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	1,84	2,58	0,70	2,00	2,42	0,82		
	(2,32)	(3,11)	(-0,37; 1,77)	(3,14)	(3,78)	(-2,17; 3,80)	-0,05	
			0,27			0,32	(-0,99; 0,90)	
			0,1924			0,5552	0,9234	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	1,81	1,86	0,06	2,07	3,00	-0,14		
	(2,48)	(2,47)	(-0,58; 0,71)	(2,72)	(2,31)	(-1,50; 1,21)	0,08	
			0,03			-0,06	(-0,48; 0,64)	
			0,8387			0,8049	0,7731	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen

den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q23*
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Beziehungen zu anderen Menschen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Beziehungen zu anderen Menschen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,4810
Ja	152	141	127	10	6	6		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,66	2,68	0,94	1,90	3,50	0,67		
	(2,27)	(3,00)	(0,42; 1,46)	(3,60)	(3,27)	(-4,79; 6,13)	0,11	
			0,40			0,28	(-0,96; 1,19)	
			0,0005			0,7663	0,8338	
Nein	40	24	20	90	75	69		
	2,75	4,00	1,25	2,09	2,04	-0,06		
	(3,22)	(3,73)	(-0,41; 2,91)	(2,77)	(2,65)	(-0,70; 0,59)	0,45	
			0,43			-0,02	(-0,05; 0,95)	
			0,1321			0,8581	0,0788	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,0046
Keine	40	24	20	90	75	69		
	2,75	4,00	1,25	2,09	2,04	-0,06		
	(3,22)	(3,73)	(-0,41; 2,91)	(2,77)	(2,65)	(-0,70; 0,59)	0,45	
			0,43			-0,02	(-0,05; 0,95)	
			0,1321			0,8581	0,0788	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Eine	73	67	62	9	5	5		
	1,66	2,49	0,82	1,00	3,80	2,40		
	(2,19)	(2,96)	(0,08; 1,56)	(2,35)	(3,56)	(-1,77; 6,57)	-0,71	
			0,37			1,09	(-1,95; 0,52)	
			0,0298			0,1856	0,2529	
Zwei	79	74	65	1	1	1		
	1,66	2,85	1,05	10,00	2,00	-8,00		
	(2,36)	(3,05)	(0,30; 1,80)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0070			n. b.	0,0043	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,7536
Keine	40	24	20	90	75	69		
	2,75	4,00	1,25	2,09	2,04	-0,06		
	(3,22)	(3,73)	(-0,41; 2,91)	(2,77)	(2,65)	(-0,70; 0,59)	0,45	
			0,43			-0,02	(-0,05; 0,95)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1321			0,8581	0,0788	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	1,61	2,53	1,07	3,50	7,00	0,00		
	(2,43)	(3,28)	(-0,70; 2,84)	(4,95)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,41	
			0,41			0,00	(-2,28; 3,09)	
			0,2170			n. b.	0,7513	
≥ 21 Tage	134	124	112	8	5	5		
	1,66	2,70	0,92	1,50	2,80	0,80		
	(2,26)	(2,98)	(0,37; 1,47)	(3,51)	(3,11)	(-6,41; 8,01)	0,05	
			0,39			0,34	(-1,14; 1,25)	
			0,0013			0,7733	0,9326	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q23*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Beziehungen zu anderen Menschen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Beziehungen zu anderen Menschen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,5510
Ja	152	117	106	10	5	5		
	1,66	1,98	0,30	1,90	3,40	1,00		
	(2,27)	(2,62)	(-0,22; 0,82)	(3,60)	(4,45)	(-5,57; 7,57)	-0,29	
			0,13			0,42	(-1,38; 0,79)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2526			0,6943	0,5921	
Nein	40	16	12	90	28	26		
	2,75	3,06	1,08	2,09	2,64	0,77		
	(3,22)	(3,40)	(-0,57; 2,74)	(2,77)	(3,16)	(-0,64; 2,17)	0,11	
			0,37			0,26	(-0,68; 0,89)	
			0,1783			0,2703	0,7827	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,1323
Keine	40	16	12	90	28	26		
	2,75	3,06	1,08	2,09	2,64	0,77		
	(3,22)	(3,40)	(-0,57; 2,74)	(2,77)	(3,16)	(-0,64; 2,17)	0,11	
			0,37			0,26	(-0,68; 0,89)	
			0,1783			0,2703	0,7827	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	1,66	2,02	0,21	1,00	2,75	2,25		
	(2,19)	(2,62)	(-0,63; 1,05)	(2,35)	(4,86)	(-6,01; 10,51)	-0,92	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,10			1,02	(-2,41; 0,57)	
			0,6140			0,4496	0,2201	
Zwei	79	60	54	1	1	1		
	1,66	1,95	0,39	10,00	6,00	-4,00		
	(2,36)	(2,64)	(-0,27; 1,04)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2387			n. b.	0,0754	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,5354
Keine	40	16	12	90	28	26		
	2,75	3,06	1,08	2,09	2,64	0,77		
	(3,22)	(3,40)	(-0,57; 2,74)	(2,77)	(3,16)	(-0,64; 2,17)	0,11	
			0,37			0,26	(-0,68; 0,89)	
			0,1783			0,2703	0,7827	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	1,61	2,00	0,78	3,50				

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,43)	(2,79)	(-1,49; 3,04)	(4,95)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,30			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,4516			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	107	97	8	5	5		
	1,66	1,98	0,26	1,50	3,40	1,00		
	(2,26)	(2,61)	(-0,28; 0,80)	(3,51)	(4,45)	(-5,57; 7,57)	-0,32	
			0,11			0,43	(-1,42; 0,79)	
			0,3477			0,6943	0,5700	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q23*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 24: Gehen

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gehen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	168	150	101	82	76		
	2,65	4,17	1,55	2,34	3,12	1,08		
	(3,16)	(3,42)	(0,99;2,10)	(2,97)	(3,42)	(0,54;1,61)	0,15	
			0,50			0,35	(-0,13;0,43)	
			<0,0001			0,0001	0,2888	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q24*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Gehen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	133	118	101	32	30		
	2,65	3,30	1,04	2,34	2,97	0,97		
	(3,16)	(3,11)	(0,50; 1,59)	(2,97)	(3,58)	(-0,01; 1,94)	0,02	
			0,34			0,31	(-0,35; 0,40)	
			0,0002			0,0514	0,8988	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q24*

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gehen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,0008
0	113	102	95	53	48	45		
	2,07	4,14	1,96	1,28	1,60	0,31		
	(2,98)	(3,25)	(1,28;2,64)	(2,26)	(2,40)	(-0,29;0,91)	0,59	
			0,71			0,11	(0,21;0,98)	
			<0,0001			0,2992	0,0027	
≥1	83	66	55	48	34	31		
	3,43	4,21	0,84	3,50	5,26	2,19		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,24)	(3,68)	(-0,13;1,80)	(3,25)	(3,52)	(1,31;3,07)	-0,42	
			0,26			0,68	(-0,86;0,02)	
			0,0870			<0,0001	0,0619	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,9190
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	2,60	3,87	1,16	2,20	2,67	0,90		
	(3,28)	(3,17)	(0,26;2,05)	(2,79)	(3,31)	(0,09;1,71)	0,08	
			0,37			0,29	(-0,36;0,52)	
			0,0125			0,0308	0,7108	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,90	4,40	1,75	2,30	3,26	1,08		
	(3,24)	(3,52)	(0,80;2,70)	(3,35)	(3,64)	(0,01;2,14)	0,21	
			0,53			0,33	(-0,27;0,68)	
			0,0005			0,0477	0,3930	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	2,40	4,26	1,86	2,57	3,64	1,35		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,90)	(3,65)	(0,72;3,00)	(2,90)	(3,36)	(0,28;2,42)	0,18	
			0,64			0,47	(-0,41;0,76)	
			0,0022			0,0158	0,5483	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q24*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Gehen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1291
0	113	76	69	53	21	21		
	2,07	3,01	1,30	1,28	1,57	0,57		
	(2,98)	(3,18)	(0,60; 2,01)	(2,26)	(3,01)	(-0,62; 1,76)	0,26	
			0,47			0,21	(-0,25; 0,78)	
			0,0004			0,3293	0,3073	
≥1	83	57	49	48	11	9		
	3,43	3,68	0,67	3,50	5,64	1,89		
	(3,24)	(3,01)	(-0,20; 1,54)	(3,25)	(3,11)	(-0,01; 3,79)	-0,37	
			0,21			0,58	(-1,04; 0,29)	
			0,1263			0,0511	0,2619	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6278
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,60	3,49	1,52	2,20	3,00	1,69		
	(3,28)	(3,12)	(0,66; 2,38)	(2,79)	(3,86)	(-0,49; 3,88)	-0,05	
			0,49			0,54	(-0,68; 0,57)	
			0,0008			0,1172	0,8602	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,90	3,53	0,73	2,30	2,67	-0,09		
	(3,24)	(3,08)	(-0,29; 1,74)	(3,35)	(3,75)	(-0,73; 0,54)	0,25	
			0,22			-0,03	(-0,35; 0,85)	
			0,1571			0,7560	0,4073	
Unbekannt	53	35	30	30	6	6		
	2,40	2,71	0,70	2,57	3,50	1,33		
	(2,90)	(3,16)	(-0,32; 1,72)	(2,90)	(3,02)	(-0,25; 2,91)	-0,22	
			0,24			0,46	(-1,03; 0,59)	
			0,1691			0,0822	0,5861	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q24*

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Gehen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Gehen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gehen Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=10)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1494
Ja	152	143	129	10	6	6		
	2,49	3,97	1,38	3,80	6,67	2,00		
	(3,06)	(3,42)	(0,77; 1,99)	(3,74)	(3,56)	(-0,82; 4,82)	-0,20	
			0,44			0,64	(-1,12; 0,72)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=10)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			<0,0001			0,1275	0,6679	
Nein	40	25	21	90	76	70		
	3,20	5,28	2,57	2,20	2,84	1,00		
	(3,47)	(3,23)	(1,14; 4,01)	(2,86)	(3,27)	(0,45; 1,55)	0,51	
			0,84			0,33	(0,10; 0,92)	
			0,0013			0,0006	0,0143	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,1315
Keine	40	25	21	90	76	70		
	3,20	5,28	2,57	2,20	2,84	1,00		
	(3,47)	(3,23)	(1,14; 4,01)	(2,86)	(3,27)	(0,45; 1,55)	0,51	
			0,84			0,33	(0,10; 0,92)	
			0,0013			0,0006	0,0143	
Eine	73	69	64	9	5	5		
	2,86	3,45	0,52	3,67	6,80	2,20		
	(3,29)	(3,31)	(-0,26; 1,30)	(3,94)	(3,96)	(-1,46; 5,86)	-0,50	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=10)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,15			0,65	(-1,36; 0,36)	
			0,1912			0,1707	0,2479	
Zwei	79	74	65	1	1	1		
	2,15	4,46	2,23	5,00	6,00	1,00		
	(2,82)	(3,47)	(1,33; 3,13)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	0,7373	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,2313
Keine	40	25	21	90	76	70		
	3,20	5,28	2,57	2,20	2,84	1,00		
	(3,47)	(3,23)	(1,14; 4,01)	(2,86)	(3,27)	(0,45; 1,55)	0,51	
			0,84			0,33	(0,10; 0,92)	
			0,0013			0,0006	0,0143	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	2,33	5,82	3,40	8,00	9,00	1,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=10)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,34)	(2,81)	(1,63; 5,17)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,74	
			1,05			0,31	(-1,44; 2,92)	
			0,0011			n. b.	0,4801	
≥ 21 Tage	134	126	114	8	5	5		
	2,51	3,72	1,11	2,75	6,20	2,20		
	(3,04)	(3,43)	(0,48; 1,75)	(3,41)	(3,77)	(-1,46; 5,86)	-0,36	
			0,36			0,72	(-1,37; 0,66)	
			0,0008			0,1707	0,4891	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q24*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Gehen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Gehen ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-188: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Gehen Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,7451
Ja	152	117	106	10	5	5		
	2,49	3,23	0,99	3,80	3,80	1,00		
	(3,06)	(3,14)	(0,41; 1,57)	(3,74)	(3,63)	(-0,52; 2,52)	-0,00	
			0,32			0,32	(-0,87; 0,86)	
			0,0010			0,1419	0,9945	
Nein	40	16	12	90	27	25		
	3,20	3,81	1,50	2,20	2,81	0,96		
	(3,47)	(2,97)	(-0,20; 3,20)	(2,86)	(3,62)	(-0,20; 2,12)	0,18	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,49			0,31	(-0,47; 0,82)	
			0,0786			0,1017	0,5833	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,8072
Keine	40	16	12	90	27	25		
	3,20	3,81	1,50	2,20	2,81	0,96		
	(3,47)	(2,97)	(-0,20; 3,20)	(2,86)	(3,62)	(-0,20; 2,12)	0,18	
			0,49			0,31	(-0,47; 0,82)	
			0,0786			0,1017	0,5833	
Eine	73	56	51	9	4	4		
	2,86	3,18	0,37	3,67	3,25	1,00		
	(3,29)	(3,06)	(-0,42; 1,16)	(3,94)	(3,95)	(-1,25; 3,25)	-0,19	
			0,11			0,30	(-1,04; 0,67)	
			0,3490			0,2522	0,6626	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	2,15	3,28	1,56	5,00	6,00	1,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,82)	(3,24)	(0,72; 2,40)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0005			n. b.	0,8580	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,6746
Keine	40	16	12	90	27	25		
	3,20	3,81	1,50	2,20	2,81	0,96		
	(3,47)	(2,97)	(-0,20; 3,20)	(2,86)	(3,62)	(-0,20; 2,12)	0,18	
			0,49			0,31	(-0,47; 0,82)	
			0,0786			0,1017	0,5833	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	2,33	4,10	2,67	8,00				
	(3,34)	(3,11)	(0,21; 5,13)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,82			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0370			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	107	97	8	5	5		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,51	3,15	0,84	2,75	3,80	1,00		
	(3,04)	(3,14)	(0,24; 1,43)	(3,41)	(3,63)	(-0,52; 2,52)	-0,05	
			0,27			0,33	(-0,92; 0,81)	
			0,0067			0,1419	0,9021	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q24*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Frage 25: Lebensfreude

Analysen der mITT-Population

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der mITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-189: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	169	151	101	82	76		
	2,86	3,67	0,74	2,53	3,18	0,83		
	(3,07)	(3,20)	(0,23;1,24)	(2,98)	(3,32)	(0,12;1,53)	-0,03	
			0,24			0,27	(-0,32;0,25)	
			0,0049			0,0219	0,8317	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q25*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-190: Ergebnisse der Hauptanalyse für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	134	119	101	33	31		
	2,86	3,13	0,72	2,53	2,85	0,58		
	(3,07)	(2,95)	(0,19; 1,26)	(2,98)	(3,34)	(-0,67; 1,83)	0,05	
			0,24			0,19	(-0,35; 0,45)	
			0,0087			0,3512	0,8178	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q25*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0,2$). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt xx dargestellt.

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,1434
0	113	103	96	53	48	45		
	2,67	3,54	0,88	1,79	2,33	0,44		
	(3,22)	(3,18)	(0,21;1,54)	(2,60)	(3,16)	(-0,56;1,44)	0,14	
			0,29			0,15	(-0,25;0,53)	
			0,0106			0,3751	0,4714	
≥1	83	66	55	48	34	31		
	3,12	3,86	0,49	3,35	4,38	1,39		
	(2,86)	(3,23)	(-0,30;1,28)	(3,18)	(3,20)	(0,41;2,36)	-0,30	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,16			0,47	(-0,73;0,12)	
			0,2205			0,0068	0,1636	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5158
Positiv	75	64	59	41	33	30		
	2,47	3,22	0,78	2,63	3,70	1,40		
	(2,91)	(2,96)	(-0,07;1,63)	(2,84)	(3,52)	(0,25;2,55)	-0,21	
			0,27			0,48	(-0,71;0,28)	
			0,0722			0,0184	0,3903	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	3,56	3,74	0,29	2,40	2,81	0,27		
	(3,16)	(3,20)	(-0,60;1,17)	(3,27)	(3,40)	(-1,23;1,77)	0,01	
			0,09			0,08	(-0,50;0,51)	
			0,5199			0,7149	0,9839	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	2,53	4,23	1,36	2,53	2,86	0,70		
	(3,09)	(3,49)	(0,45;2,27)	(2,97)	(2,93)	(-0,25;1,65)	0,22	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,45			0,23	(-0,24;0,67)	
			0,0044			0,1393	0,3422	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q25*

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MDASI-THY – Lebensfreude Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG-PS								
								0,3722
0	113	77	70	53	21	21		
	2,67	3,06	0,83	1,79	1,81	0,29		
	(3,22)	(3,12)	(0,19; 1,47)	(2,60)	(2,94)	(-1,39; 1,96)	0,18	
			0,27			0,09	(-0,30; 0,66)	
			0,0120			0,7255	0,4597	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	3,12	3,21	0,57	3,35	4,67	1,20		
	(2,86)	(2,73)	(-0,38; 1,53)	(3,18)	(3,31)	(-0,85; 3,25)	-0,21	
			0,19			0,40	(-0,97; 0,55)	
			0,2346			0,2172	0,5799	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7905
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,47	3,30	1,04	2,63	2,71	1,08		
	(2,91)	(2,82)	(0,11; 1,98)	(2,84)	(3,41)	(-1,12; 3,28)	-0,01	
			0,36			0,37	(-0,73; 0,70)	
			0,0295			0,3070	0,9729	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	3,56	3,18	0,20	2,40	2,83	0,36		
	(3,16)	(2,85)	(-0,87; 1,27)	(3,27)	(3,64)	(-2,49; 3,22)	-0,05	
			0,06			0,11	(-0,81; 0,71)	
			0,7067			0,7823	0,8926	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,53	2,81	0,90	2,53	3,14	0,00		
	(3,09)	(3,31)	(0,26; 1,55)	(2,97)	(3,13)	(-0,76; 0,76)	0,30	
			0,30			0,00	(-0,16; 0,75)	
			0,0076			1,0000	0,1962	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, [3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q25*

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Lebensfreude wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Lebensfreude ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Lebensfreude Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,1735
Ja	152	144	130	10	6	6		
	2,74	3,65	0,80	2,50	5,33	3,17		
	(3,04)	(3,24)	(0,25; 1,35)	(3,10)	(3,88)	(-0,55; 6,89)	-0,78	
			0,26			1,04	(-1,64; 0,09)	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0047			0,0803	0,0772	
Nein	40	25	21	90	76	70		
	3,33	3,80	0,33	2,57	3,01	0,63		
	(3,20)	(2,99)	(-1,10; 1,77)	(2,99)	(3,24)	(-0,08; 1,34)	-0,10	
			0,11			0,21	(-0,59; 0,39)	
			0,6332			0,0829	0,6959	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,3051
Keine	40	25	21	90	76	70		
	3,33	3,80	0,33	2,57	3,01	0,63		
	(3,20)	(2,99)	(-1,10; 1,77)	(2,99)	(3,24)	(-0,08; 1,34)	-0,10	
			0,11			0,21	(-0,59; 0,39)	
			0,6332			0,0829	0,6959	
Eine	73	68	63	9	5	5		
	3,10	3,50	0,41	2,44	5,20	3,20		
	(3,19)	(3,17)	(-0,38; 1,20)	(3,28)	(4,32)	(-1,72; 8,12)	-0,87	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			1,00	(-1,80; 0,06)	
			0,3009			0,1452	0,0649	
Zwei	79	76	67	1	1	1		
	2,42	3,78	1,16	3,00	6,00	3,00		
	(2,88)	(3,32)	(0,39; 1,94)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0038			n. b.	0,5679	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,2824
Keine	40	25	21	90	76	70		
	3,33	3,80	0,33	2,57	3,01	0,63		
	(3,20)	(2,99)	(-1,10; 1,77)	(2,99)	(3,24)	(-0,08; 1,34)	-0,10	
			0,11			0,21	(-0,59; 0,39)	
			0,6332			0,0829	0,6959	
<21 Tage	18	17	15	2	1	1		
	3,11	3,94	1,13	8,00	8,00	1,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,58)	(3,61)	(-0,63; 2,90)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)	0,04	
			0,32			0,29	(-1,98; 2,06)	
			0,1894			n. b.	0,9682	
≥ 21 Tage	134	127	115	8	5	5		
	2,69	3,61	0,76	1,13	4,80	3,60		
	(2,97)	(3,20)	(0,17; 1,34)	(1,13)	(4,09)	(-1,10; 8,30)	-0,98	
			0,26			1,24	(-1,97; 0,02)	
			0,0120			0,1004	0,0541	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK12Q25*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

Für den Endpunkt Lebensfreude wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung gerechnet, um die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Auftreten einer Dosisreduktion (ja; nein), Anzahl der Dosisreduktion (Keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (<21; ≥ 21 Tage) für Lebensfreude ergeben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$).

Tabelle 4-194: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Dosisreduzierung für MDASI-THY - Lebensfreude Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=192)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung								
								0,2410
Ja	152	118	107	10	5	5		
	2,74	3,03	0,59	2,50	2,40	1,20		
	(3,04)	(2,85)	(0,02; 1,16)	(3,10)	(3,05)	(-2,01; 4,41)	-0,20	
			0,19			0,39	(-1,09; 0,68)	
			0,0440			0,3585	0,6542	
Nein	40	16	12	90	28	26		
	3,33	3,81	1,92	2,57	2,93	0,46		
	(3,20)	(3,66)	(0,37; 3,46)	(2,99)	(3,43)	(-0,98; 1,91)	0,48	

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,63			0,15	(-0,28; 1,23)	
			0,0195			0,5170	0,2107	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)								
								0,3001
Keine	40	16	12	90	28	26		
	3,33	3,81	1,92	2,57	2,93	0,46		
	(3,20)	(3,66)	(0,37; 3,46)	(2,99)	(3,43)	(-0,98; 1,91)	0,48	
			0,63			0,15	(-0,28; 1,23)	
			0,0195			0,5170	0,2107	
Eine	73	57	52	9	4	4		
	3,10	2,84	0,02	2,44	1,25	0,50		
	(3,19)	(2,81)	(-0,84; 0,88)	(3,28)	(1,89)	(-3,29; 4,29)	-0,15	
			0,01			0,16	(-1,14; 0,84)	
			0,9645			0,7027	0,7633	
Zwei	79	61	55	1	1	1		
	2,42	3,21	1,13	3,00	7,00	4,00		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,88)	(2,89)	(0,37; 1,88)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0043			n. b.	0,3142	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung								
								0,2195
Keine	40	16	12	90	28	26		
	3,33	3,81	1,92	2,57	2,93	0,46		
	(3,20)	(3,66)	(0,37; 3,46)	(2,99)	(3,43)	(-0,98; 1,91)	0,48	
			0,63			0,15	(-0,28; 1,23)	
			0,0195			0,5170	0,2107	
<21 Tage	18	10	9	2	0	0		
	3,11	3,60	1,67	8,00				
	(3,58)	(3,63)	(0,39; 2,94)	(1,41)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,48			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0167			n. b.	n. b.	
≥ 21 Tage	134	108	98	8	5	5		

	Cabozantinib (N=192)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,69	2,98	0,49	1,13	2,40	1,20		
	(2,97)	(2,78)	(-0,13; 1,10)	(1,13)	(3,05)	(-2,01; 4,41)	-0,24	
			0,17			0,41	(-1,20; 0,71)	
			0,1172			0,3585	0,6126	

[1] gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline, 3] LCL der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und UCL der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline, [4] unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline, [5] ANOVA mit Behandlung und Subgruppen-Faktor. Quelle: *t_mdasi_WK24Q25*

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: Nicht berechenbar, tx: Behandlung.

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

In die Bewertung wurde nur die Studie XL 184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen

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

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

Tabelle 4-195: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
XL184-301	Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Die Sicherheitsanalyse schließt nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein, die als treatment emergent adverse events - TEAE berichtet wurden. TEAE ist jedes Ereignis, das mit oder nach der Gabe der ersten Dosis Studienmedikation auftrat, oder einen anhaltendes Ereignis, dessen Schweregrad sich mit der ersten Dosis Studienmedikation verschlechterte. Alle TEAE, die mit der ersten Dosis oder 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, wurden erfasst. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) klassifiziert. Für jeden Behandlungsarm wurden der Anteil von Patienten, bei denen mindestens ein UE aufgetreten ist inklusive Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) als auch die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE aufgelistet. Bei den einzelnen UE Grad 3 oder 4 bzw. SUE wurden diejenigen berichtet, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 2 % der Patienten in der Cabozantinib- oder in der Placebo-Gruppe auftreten. Die UE wurden Organklassen zugeordnet und mittels des medizinischen Wörterbuches für regulatorische Aktivitäten (MeDRA) Version 14.0 kodiert. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zu Verträglichkeit wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Details der *a priori* bzw. *post hoc* berücksichtigten Subgruppen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Ergebnisse aller signifikanten und nicht signifikanten Subgruppen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Zusätzlich sind in diesem Abschnitt 4.3.1.3.1.2 die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation aufweisen ($p_{Interaktion} \leq 0{,}2$). *Post hoc* Sensitivitätsanalysen: um den Effekt der Dosisreduzierung auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE zu untersuchen, wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
	Auftreten von mindestens einem UE, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD
	Zeit bis zum ersten UE: Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten eines UE im Rahmen der Studie.
	Auftreten von mindestens einem SUE, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis: a) mit Todesfolge

	b) das unmittelbar lebensbedrohlich ist c) das einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führte, falls sich der Patient bereits im Krankenhaus befand d) das in anhaltender oder signifikanter Behinderung resultiert e) das eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsdefekt war ein medizinisches Ereignis war, dass nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, zum Tode führte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte, aber dennoch als SUE betrachtet werden konnte. Dies war dann der Fall, wenn der Patient gefährdet war oder wenn medizinische oder chirurgische Interventionen nötig waren, um einem Auftreten eines der obigen Ereignisse (a) bis e) präventiv entgegenzuwirken.
	Zeit bis zum ersten SUE: Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten eines UE im Rahmen der Studie. Die Definition eines SUE ist der vorangegangenen Zeile zu entnehmen.
	Auftreten von mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD
	Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte: Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten eines UE, das zu einem Therapieabbruch führte
	Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung führte, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD
	Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisreduktion oder –Unterbrechung führte: Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten eines UE, das zu einer Dosisreduktion oder –Unterbrechung führte
	Auftreten von mindestens einem UE Schweregrad 3 oder 4, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD
	Zeit bis zum ersten UE Schweregrad 3 oder 4: Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten eines UE mit Schweregrad 3 oder 4 (3=schwer, 4=lebensbedrohlich)
	Auftreten von mindestens einem UE Schweregrad 3 oder 4: Diarrhö, PPE-Syndrom, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, Hypertonie, erhöhter Blutamylase-Wert, Dyspnoe, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD
	Zeit bis zum ersten UE Schweregrad 3 oder 4: Diarrhö, PPE-Syndrom, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, Hypertonie, erhöhter Blutamylase-Wert, Dyspnoe: Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten des jeweiligen UE mit Schweregrad 3 oder 4 (3=schwer, 4=lebensbedrohlich)
	Auftreten von mindestens einem SUE: Pneumonien, Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie im Rahmen der Studie, dargestellt als Anteil, OR, RR und RD
	Zeit bis zum ersten SUE: Pneumonien, Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie. Mediane Anzahl an Tagen bis zum Auftreten des jeweiligen SUE

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE: Treatment emergent adverse events, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MeDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
XL184-301	Auftreten von mindestens einem UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Zeit bis zum ersten UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Auftreten von mindestens einem SUE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Zeit bis zum ersten SUE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Auftreten von mindestens einem Grad 3/4 Diarrhö	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	Zeit bis zum ersten	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

UE Grad 3/4 Diarrhö						
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Erschöpfung	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Auftreten von	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe						
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Patienten und die Behandler waren verblindet, die Analyse erfolgte auf Basis der Safetypopulation, die als adäquate Umsetzung des ITT Prinzips für Sicherheitsendpunkte angesehen wird. Die Berichterstattung war unabhängig. Zu beachten ist, dass die Behandlung mit Cabozantinib mit einer hohen Dosis beginnt und dann je nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen die Dosis auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert wird. Somit ist der größere Schaden bezogen auf die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ein Maß für die individuell anzupassende Dosis des Medikaments. Die hohe Zahl von Patienten in der Cabozantinib-Gruppe mit UE, die zur Dosisreduzierung geführt haben, im Vergleich zur Placebo-Gruppe spiegelt diesen Ansatz wieder. Ziel des Regimens ist die individuell angepasste Dosis von Cabozantinib als Balance aus Wirksamkeit und erträglicher Rate an unerwünschten Ereignissen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle UE als hoch eingestuft.

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

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, für die beiden Subgruppen Patienten mit ECOG-PS =0 und ≥1 sowie die drei Subgruppen Patienten mit positivem, negativem und unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus für die Verträglichkeit

dargestellt. Diese Subgruppen weisen für den Endpunkt Gesamüberleben mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p_{Interaktion} \leq 0,2$) auf. Eine Aufstellung sämtlicher Subgruppen ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 hinterlegt. Ebenfalls finden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in Bezug auf den Effekt einer Dosisreduzierung in diesem Abschnitt.

Bei der Verträglichkeit zeigt sich für Cabozantinib ein statistisch signifikant geringerer Schaden für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,12 [95 % KI: 0,04; 0,40]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (HR: 0,33 [95 % KI: 0,11; 0,97]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,26 [95 % KI: 1,73; 2,94]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,68 [95 % KI: 1,90; 3,79]), Zeit bis zum ersten SUE (HR: 1,68 [95 % KI: 1,07; 2,63]), Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 7,84 [95 % KI: 5,09; 12,10]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (HR: 6,63 [95 % KI: 1,58; 27,79]) zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zu beachten ist hierbei, dass die Behandlung mit Cabozantinib standardmäßig mit einer hohen Dosis beginnt und dann je nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen die Dosis auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert wird. Somit ist der größere Schaden bezogen auf die Zeit bis zum ersten UE ein Maß für die individuell anzupassende Dosis des Medikaments. Die hohe Zahl von Patienten in der Cabozantinib-Gruppe mit UE, die zur Dosisreduzierung geführt haben, im Vergleich zur Placebo-Gruppe spiegelt diesen Ansatz wieder. Ziel des Regimens ist die individuell angepasste Dosis von Cabozantinib als Balance aus Wirksamkeit und erträglicher Rate an unerwünschten Ereignissen.

Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das RR, die OR sowie die RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im folgenden Abschnitt zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse der Safety-Population, Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen für die einzelnen Verträglichkeitsendpunkte dargestellt.

Auftreten von mindestens einem UE

Analysen der Safety-Population

Tabelle 4-197: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	214 (100,0%)	109	103 (94,5%)	26,94	1,06	0,06	0,0005	
					(1,50; 482,84)	(1,01; 1,11)	(0,01; 0,10)	0,0006	
					0,9485	0,0143	0,0005		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aeflg.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									NE
0	121	121 (100,0%)	55	54 (98,2%)	6,69	1,02	0,02	0,1369	
					(0,27; 166,81)	(0,98; 1,06)	(-0,02; 0,05)		
					0,9503	0,3173	0,138		
>1	93	93 (100,0%)	54	49 (90,7%)	20,78	1,10	0,09	0,0028	
					(1,13; 383,51)	(1,01; 1,20)	(0,02; 0,17)		
					0,9543	0,0254	0,0029		
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	80 (100,0%)	45	41 (91,1%)	17,46	1,10	0,09	0,0067	
					(0,92; 332,10)	(1,00; 1,20)	(0,01; 0,17)		
					0,9374	0,0456	0,0069		
Negativ	75	75 (100,0%)	32	31 (96,9%)	7,19	1,03	0,03	0,124	
					(0,29; 181,32)	(0,97; 1,10)	(-0,03; 0,09)		
					0,9496	0,3173	0,1258		
Unbekannt	59	59 (100,0%)	32	31 (96,9%)	5,67	1,03	0,03	0,1721	
					(0,22; 143,20)	(0,97; 1,10)	(-0,03; 0,09)		
					0,9522	0,3173	0,1745		

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

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aeflg.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE (SP)

	Cabozantinib (N=214)		**Placebo (N=109)**						
	n	**Ereignisse (%)**	**n**	**Ereignisse(%)**	**Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]**	**Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]**	**Risiko-differenz (95% KI) p-Wert**	**p-Wert [2] nicht stratifiziert**	**p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung									
									NE
Ja	169	169 (100,0%)	10	10 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	
					(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
Nein	45	45 (100,0%)	99	93 (93,9%)	6,33	1,06	0,06	0,0916	
					(0,35; 114,76)	(1,01; 1,12)	(0,01; 0,11)		
					0,9495	0,0143	0,0927		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									NE
Keine	45	45 (100,0%)	99	93 (93,9%)	6,33	1,06	0,06	0,0916	
					(0,35; 114,76)	(1,01; 1,12)	(0,01; 0,11)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					0,9495	0,0143	0,0927		
Eine	79	79 (100,0%)	9	9 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	
					(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
Zwei	90	90 (100,0%)	1	1 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	
					(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									NE
Keine	45	45 (100,0%)	99	93 (93,9%)	6,33	1,06	0,06	0,0916	
					(0,35; 114,76)	(1,01; 1,12)	(0,01; 0,11)		
					0,9495	0,0143	0,0927		
< 21 Tage	21	21 (100,0%)	2	2 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	
					(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
≥ 21 Tage	148	148 (100,0%)	8	8 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	
					(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		

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

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aeflg.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE

Analysen der Safety-Population

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Gesamt									
	214	214(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	109	103(94,5%)	9,0(5,0;15,0)	0,0001	2,22(1,72;2,88)	
							0,0001	2,26(1,73;2,94)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_32.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,801
0		121	3,0	55	54	13,0	0,0001	2,50	
		(100,0%)	(2,0;5,0)		(98,2%)	(7,0;16,0)		(1,74;3,58)	
≥1	93	93	3,0	54	49	5,0	0,0001	1,96	
		(100,0%)	(2,0;5,0)		(90,7%)	(1,0;15,0)		(1,35;2,86)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,850
Positiv	80	80	3,0	45	41	16,0	0,0001	2,46	
		(100,0%)	(1,0;6,0)		(91,1%)	(5,0;28,0)		(1,62;3,74)	
Negativ	75	75	4,0	32	31	7,5	0,0004	2,04	
		(100,0%)	(1,0;5,0)		(96,9%)	(1,0;15,0)		(1,29;3,23)	
Unbekannt	59	59	3,0	32	31	8,5	0,0040	1,86	
		(100,0%)	(2,0;4,0)		(96,9%)	(2,0;15,0)		(1,16;3,00)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_32.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-202: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	214	3,0	109	103	9,0	<0,0001	2,22	
		(100,0%)	(2,0;4,0)		(94,5%)	(5,0;15,0)		(1,72;2,88)	
							<0,0001	2,26	
								(1,73;2,94)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,496
Ja	169	169	3,0	10	10	6,5	0,0241	2,00	
		(100,0%)	(2,0;5,0)		(100,0%)	(1,0;24,0)		(1,01;3,95)	
Nein	45	45	3,0	99	93	11,0	<0,0001	2,15	
		(100,0%)	(1,0;5,0)		(93,9%)	(5,0;15,0)		(1,46;3,14)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,173
Keine	45	45	3,0	99	93	11,0	<0,0001	2,15	
		(100,0%)	(1,0;5,0)		(93,9%)	(5,0;15,0)		(1,46;3,14)	
Eine	79	79	4,0	9	9	6,0	0,4120	1,30	
		(100,0%)	(2,0;6,0)		(100,0%)	(1,0;24,0)		(0,65;2,59)	
Zwei	90	90(100,0%)	3,0	1	1	83,0	0,0189	149E4	
		(100,0%)	(2,0;4,0)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
									0,564
Keine	45	45	3,0	99	93	11,0	<0,0001	2,15	
		(100,0%)	(1,0;5,0)		(93,9%)	(5,0;15,0)		(1,46;3,14)	
<21 Tage	21	21	1,0	2	2	4,0	0,9590	0,97	
		(100,0%)	(1,0;3,0)		(100,0%)	(1,0;7,0)		(0,22;4,22)	
≥ 21 Tage	148	148	4,0	8	8	11,0	0,0172	2,29	
		(100,0%)	(2,0;5,0)		(100,0%)	(1,0;29,0)		(1,06;4,94)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_32.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-203: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	163	109	41	5,30	2,02	0,39	<0,0001	
		(76,2%)		(37,6%)	(3,22; 8,73)	(1,57; 2,61)	(0,28; 0,49)	<0,0001	
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,8132
0	121	90	55	20	5,08	2,05	0,38	<0,0001	
		(74,4%)		(36,4%)	(2,56; 10,07)	(1,42; 2,95)	(0,23; 0,53)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					<0,0001	0,0001	<0,0001		
1	93	73	54	21	5,74	2,02	0,40	<0,0001	
		(78,5%)		(38,9%)	(2,74; 11,99)	(1,42; 2,87)	(0,24; 0,55)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,9829
Positiv	80	65	45	20	5,42	1,83	0,37	<0,0001	
		(81,3%)		(44,4%)	(2,40; 12,21)	(1,30; 2,58)	(0,20; 0,54)		
					<0,0001	0,0006	<0,0001		
Negativ	75	55	32	11	5,25	2,13	0,39	0,0001	
		(73,3%)		(34,4%)	(2,15; 12,80)	(1,30; 3,51)	(0,20; 0,58)		
					0,0003	0,0029	0,0002		
Unbekannt	59	43	32	10	5,91	2,33	0,42	0,0001	
		(72,9%)		(31,3%)	(2,30; 15,17)	(1,36; 3,99)	(0,22; 0,61)		
					0,0002	0,002	0,0001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-205: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,2017
Ja	169	132	10	7	1,53	1,12	0,08	0,5499	
		(78,1%)		(70,0%)	(0,38; 6,21)	(0,74; 1,69)	(-0,21; 0,37)		
					0,5521	0,6035	0,551		
Nein	45	31	99	34	4,23	2,01	0,35	0,0001	
		(68,9%)		(34,3%)	(1,99; 9,01)	(1,43; 2,81)	(0,18; 0,51)		
					0,0002	<0,0001	0,0001		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,284
Keine	45	31	99	34	4,23	2,01	0,35	0,0001	
		(68,9%)		(34,3%)	(1,99; 9,01)	(1,43; 2,81)	(0,18; 0,51)		
					0,0002	<0,0001	0,0001		
Eine	79	58	9	6	1,38	1,10	0,07	0,6666	
		(73,4%)		(66,7%)	(0,32; 6,02)	(0,68; 1,78)	(-0,26; 0,39)		
					0,6675	0,6941	0,6683		
Zwei	90	74	1	1	1,51	0,82	-0,18	0,6423	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(82,2%)		(100,0%)	(0,06; 38,61)	(0,75; 0,91)	(-0,26; -0,10)		
					0,9904	<0,0001	0,6442		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,3471
Keine	45	31	99	34	4,23	2,01	0,35	0,0001	
		(68,9%)		(34,3%)	(1,99; 9,01)	(1,43; 2,81)	(0,18; 0,51)		
					0,0002	<0,0001	0,0001		
< 21 Tage	21	17	2	1	4,25	1,62	0,31	0,3106	
		(81,0%)		(50,0%)	(0,22; 83,52)	(0,40; 6,57)	(-0,40; 1,00)		
					0,341	0,5004	0,3213		
21 Tage	148	115	8	6	1,16	1,04	0,03	0,8583	
		(77,7%)		(75,0%)	(0,22; 6,03)	(0,69; 1,56)	(-0,28; 0,33)		
					0,8584	0,8654	0,8588		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	163	43,0	109	41	188,0	0,0001	2,61	
		(76,2%)	(32,0;53,0)		(37,6%)	(120,0;n. b.)		(1,85;3,68)	
							0,0001	2,68	
								(1,90;3,79)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_33.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,987
0	121	90	44,0	55	20	188,0	0,0001	2,61	
		(74,4%)	(36,0;102,0)		(36,4%)	(120,0;n. b.)		(1,60;4,25)	
>=1	93	73	33,0	54	21	142,0	0,0001	2,66	
		(78,5%)	(19,0;51,0)		(38,9%)	(84,0;n. b.)		(1,63;4,34)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,754
Positiv	80	65	40,5	45	20	169,0	0,0009	2,28	
		(81,3%)	(23,0;57,0)		(44,4%)	(84,0;n. b.)		(1,38;3,79)	
Negativ	75	55	44,0	32	11	n. b.	0,0008	2,88	
		(73,3%)	(32,0;93,0)		(34,4%)	(106,0;n. b.)		(1,50;5,52)	
Unbekannt	59	43	43,0	32	10	n. b.	0,0018	2,85	
		(72,9%)	(27,0;131,0)		(31,3%)	(113,0;n. b.)		(1,43;5,71)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_33.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
	214	163	43,0	109	41	188,0	<0,0001	2,61	
		(76,2%)	(32,0;53,0)		(37,6%)	(120,0;n. b.)		(1,85;3,68)	
							<0,0001	2,68	
								(1,90;3,79)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,148
Ja	169	132	43,0	10	7	95,5	0,3982	1,38	
					(70,0%)	(10,0;n. b.)		(0,65;2,96)	
Nein	45		57,0	99	34	n. b.	0,0001	2,59	
		31(68,9%)	(19,0;196,0)		(34,3%)	(142,0;n. b.)		(1,59;4,23)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,255
Keine	45	31	57,0	99	34	n. b.	0,0001	2,59	
		(68,9%)	(19,0;196,0)		(34,3%)	(142,0;n. b.)		(1,59;4,23)	
Eine	79	58	44,0	9	6	106,0	0,5731	1,27	
		(73,4%)	(33,0;85,0)		(66,7%)	(10,0;n. b.)		(0,55;2,96)	
Zwei	90	74	37,0	1	1	83,0	0,9296	1,09	
		(82,2%)	(19,0;50,0)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,15;7,90)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,350

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Keine	45	31	57,0	99	34	n. b.	0,0001	2,59	
		(68,9%)	(19,0;196,0)		(34,3%)	(142,0;n. b.)		(1,59;4,23)	
<21 Tage	21	17	13,0	2	1	n. b.	0,5142	1,93	
		(81,0%)	(6,0;41,0)		(50,0%)	(10,0;n. b.)		(0,25;14,56)	
≥ 21 Tage	148	115	44,0	8	6	95,5	0,4934	1,33	
		(77,7%)	(33,0;57,0)		(75,0%)	(16,0;n. b.)		(0,58;3,02)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_33.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-209: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	90	109	25	2,44	1,83	0,19	0,0007	
		(42,1%)		(22,9%)	(1,45; 4,11)	(1,26; 2,68)	(0,09; 0,29)	0,0006	
					0,0008	0,0017	0,0007		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saeflg.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem SUE (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,3365
0	121	45	55	8	3,48	2,56	0,23	0,0024	
		(37,2%)		(14,5%)	(1,51; 8,02)	(1,29; 5,05)	(0,10; 0,35)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					0,0034	0,0069	0,0025		
1	93	45	54	17	2,04	1,54	0,17	0,0454	
		(48,4%)		(31,5%)	(1,01; 4,12)	(0,98; 2,40)	(0,01; 0,33)		
					0,047	0,0589	0,0461		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,4523
Positiv	80	35	45	14	1,72	1,41	0,13	0,1647	
		(43,8%)		(31,1%)	(0,80; 3,72)	(0,85; 2,32)	(-0,05; 0,30)		
					0,1667	0,1821	0,1664		
Negativ	75	29	32	5	3,40	2,47	0,23	0,0191	
		(38,7%)		(15,6%)	(1,18; 9,84)	(1,05; 5,81)	(0,06; 0,40)		
					0,0237	0,0376	0,0197		
Unbekannt	59	26	32	6	3,41	2,35	0,25	0,0157	
		(44,1%)		(18,8%)	(1,22; 9,52)	(1,08; 5,11)	(0,07; 0,44)		
					0,019	0,031	0,0163		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-211: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem SUE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,0002
Ja	169	64	10	6	0,41	0,63	-0,22	0,1635	
		(37,9%)		(60,0%)	(0,11; 1,50)	(0,37; 1,08)	(-0,53; 0,09)		
					0,1755	0,0959	0,1647		
Nein	45	26	99	19	5,76	3,01	0,39	<0,0001	
		(57,8%)		(19,2%)	(2,66; 12,50)	(1,87; 4,84)	(0,22; 0,55)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,0007
Keine	45	26	99	19	5,76	3,01	0,39	<0,0001	
		(57,8%)		(19,2%)	(2,66; 12,50)	(1,87; 4,84)	(0,22; 0,55)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
Eine	79	32	9	5	0,54	0,73	-0,15	0,3862	
		(40,5%)		(55,6%)	(0,14; 2,19)	(0,38; 1,39)	(-0,49; 0,19)		
					0,3914	0,3352	0,3889		
Zwei	90	32	1	1	0,19	0,36	-0,64	0,1825	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(35,6%)		(100,0%)	(0,01; 4,68)	(0,27; 0,47)	(-0,74; -0,55)		
					0,986	<0,0001	0,1849		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,0008
Keine	45	26	99	19	5,76	3,01	0,39	<0,0001	
		(57,8%)		(19,2%)	(2,66; 12,50)	(1,87; 4,84)	(0,22; 0,55)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
< 21 Tage	21	7	2	1	0,50	0,67	-0,17	0,6363	
		(33,3%)		(50,0%)	(0,03; 9,24)	(0,15; 3,02)	(-0,89; 0,56)		
					0,6414	0,5992	0,6437		
21 Tage	148	57	8	5	0,38	0,62	-0,24	0,1769	
		(38,5%)		62,5%)	(0,09; 1,63)	(0,35; 1,09)	(-0,58; 0,10)		
					0,1917	0,0983	0,1783		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saeflg.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten SUE

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	90	474,0	109	25	n. b.	0,0315	1,62	
		(42,1%)	(286,0;n. b.)		(22,9%)	(356,0;n. b.)		(1,04;2,54)	
							0,0231	1,68(1,07;2,63)	
								(1,07;2,63)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_35.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-213: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,202
0	121	45	644,0	55	8	n. b.	0,0221	2,35	
		(37,2%)	(286,0;n. b.)		(14,5%)	(n. b.;n. b.)		(1,10;5,01)	
>=1	93	45	315,0	54	17	356,0	0,3241	1,33	
		(48,4%)	(152,0;550,0)		(31,5%)	(181,0;n. b.)		(0,75;2,34)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,457
Positiv	80	35	506,0	45	14	356,0	0,4581	1,27	
		(43,8%)	(184,0;n. b.)		(31,1%)	(138,0;n. b.)		(0,68;2,38)	
Negativ	75	29	474,0	32	5	n. b.	0,0871	2,25	
		(38,7%)	(238,0;644,0)		(15,6%)	(181,0;n. b.)		(0,87;5,84)	
Unbekannt	59	26	344,0	32	6	n. b	0,1379	1,94	
		(44,1%)	(131,0;n. b.)		(18,8%)	.(150,0;n. b.)		(0,79;4,76)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_35.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
	214	90	474,0	109	25	n. b.	0,0315	1,62	
		(42,1%)	(286,0;n. b.)		(22,9%)	(356,0;n. b.)		(1,04;2,54)	
							0,0231	1,68	
								(1,07;2,63)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,001
Ja	169	64	550,0	10	6	181,0	0,1880	0,57	
		(37,9%)	(344,0;n. b.)		(60,0%)	(12,0;n. b.)		(0,25;1,33)	
Nein	45	26	169,0	99	19	n. b.	<0,0001	3,30	
		(57,8%)	(33,0;474,0)		(19,2%)	(n. b.;n. b.)		(1,82;6,00)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,005
Keine	45	26	169,0	99	19	n. b.	<0,0001	3,30	
		(57,8%)	(33,0;474,0)		(19,2%)	(n. b.;n. b.)		(1,82;6,00)	
Eine	79	32	550,0	9	5	138,0	0,2118	0,55	
		(40,5%)	(281,0;644,0)		(55,6%)	(12,0;n. b.)		(0,21;1,43)	
Zwei	90	32	n. b.	1	1	356,0	0,5424	0,54	
		(35,6%)	(344,0;n. b.)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,07;4,02)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,003

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Keine	45	26	169,0	99	19	n. b.	<0,0001	3,30	
		(57,8%)	(33,0;474,0)		(19,2%)	(n. b.;n. b.)		(1,82;6,00)	
<21 Tage	21	7	n. b.	2	1	n. b.	0,4848	0,48	
		(33,3%)	(126,0;n. b.)		(50,0%)	(12,0;n. b.)		(0,06;4,01)	
≥ 21 Tage	148	57	550,0	8	5	181,0	0,2835	0,61	
		(38,5%)	(344,0;n. b.)		(62,5%)	(16,0;n. b.)		(0,24;1,52)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_35.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE, die zu einer Dosisanpassung führten

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-215: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	185	109	24	22,59	3,93	0,64	<0,0001	
		(86,4%)		(22,0%)	(12,42; 41,12)	(2,75; 5,61)	(0,55; 0,73)	<0,0001	
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedsmod.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,0484
0	121	108	55	9	42,46	5,45	0,73	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(89,3%)		(16,4%)	(16,97; 106,26)	(2,99; 9,95)	(0,62; 0,84)		
					<0,000	<0,0001	<0,0001		
1	93	77	54	15	12,51	2,98	0,55	<0,0001	
		(82,8%)		(27,8%)	(5,61; 27,93)	(1,92; 4,63)	(0,41; 0,69)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,0353
Positiv	80	67	45	15	10,31	2,51	0,50	<0,0001	
		(83,8%)		(33,3%)	(4,37; 24,32)	(1,64; 3,84)	(0,34; 0,66)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
Negativ	75	65	32	6	28,17	4,62	0,68	<0,0001	
		(86,7%)		(18,8%)	(9,29; 85,43)	(2,23; 9,56)	(0,52; 0,83)		
					<0,0001	<0,0001	<0,0001		
Unbekannt	59	53	32	3	85,39	9,58	0,80	<0,0001	
		(89,8%)		(9,4%)	(19,87; 366,94)	(3,25; 28,23)	(0,68; 0,93)		
					<0,000	<0,0001	<0,0001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, die zu einer Dosisanpassung führte

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,6416
Ja	169	168	10	10	5,35	0,99	-0,01	0,8073	
		(99,4%)		(100,0%)	(0,21; 139,45)	(0,98; 1,01)	(-0,02; 0,01)		
					0,981	0,3173	0,8078		
Nein	45	17	99	14	3,69	2,67	0,24	0,0014	
		(37,8%)		(14,1%)	(1,61; 8,42)	(1,45; 4,93)	(0,08; 0,39)		
					0,002	0,0017	0,0014		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,5202
Keine	45	17	99	14	3,69	2,67	0,24	0,0014	
		(37,8%)		(14,1%)	(1,61; 8,42)	(1,45; 4,93)	(0,08; 0,39)		
					0,002	0,0017	0,0014		
Eine	79	78	9	9	2,75	0,99	-0,01	0,7343	
		(98,7%)		(100,0%)	(0,10; 72,52)	(0,96; 1,01)	(-0,04; 0,01)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					0,9742	0,3173	0,7357		
Zwei	90	90	1	1	NE	NE	NE	NE	
		(100,0%)		(100,0%)	(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,6562
Keine	45	17	99	14	3,69	2,67	0,24	0,0014	
		(37,8%)		(14,1%)	(1,61; 8,42)	(1,45; 4,93)	(0,08; 0,39)		
					0,002	0,0017	0,0014		
< 21 Tage	21	21	2	2	NE	NE	NE	NE	
		(100,0%)		(100,0%)	(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
21 Tage	148	147	8	8	5,78	0,99	-0,01	0,8156	
		(99,3%)		(100,0%)	(0,22; 152,87)	(0,98; 1,01)	(-0,02; 0,01)		
					0,9818	0,3173	0,8162		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedsmod.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE, die zu einer Dosisanpassung führten

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	185	28,0	109	24	n. b.	0,0001	7,78	
		(86,4%)	(23,0;32,0)		(22,0%)	(258,0;n. b.)		(5,07;11,96)	
							0,0001	7,84	
								(5,09;12,10)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_36.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,027
0	121	108	25,0	55	9	n. b.	0,0001	12,41	
		(89,3%)	(20,0;36,0)		(16,4%)	(n. b.;n. b.)		(6,24;24,68)	
>=1	93	77	29,0	54	15	258,0	0,0001	4,81	
		(82,8%)	(22,0;35,0)		(27,8%)	(142,0;n. b.)		(2,75;8,40)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,074
Positiv	80	67	25,0	45	15	258,0	0,0001	4,83	
		(83,8%)	(18,0;32,0)		(33,3%)	(158,0;n. b.)		(2,74;8,52)	
Negativ	75	65	30,0	32	6	n. b.	0,0001	8,45	
		(86,7%)	(19,0;43,0)		(18,8%)	(142,0;n. b.)		(3,64;19,62)	
Unbekannt	59	53	28,0	32	3	n. b.	0,0001	22,71	
		(89,8%)	(21,0;39,0)		(9,4%)	(n. b.;n. b.)		(7,01;73,56)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_36.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE, die zu einer Dosisanpassung führte

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
	214	185	28,0	109	24	n. b.	<0,0001	7,78	
		(86,4%)	(23,0;32,0)		(22,0%)	(258,0;n. b.)		(5,07;11,96)	
							<0,0001	7,84	
								(5,09;12,10)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,256
Ja	169	168	22,0	10	10	69,0	0,0519	1,86	
		(99,4%)	(18,0;27,0)		(100,0%)	(1,0;170,0)		(0,97;3,56)	
Nein	45	17	169,0	99	14	n. b.	0,0002	3,50	
		(37,8%)	(61,0;474,0)		(14,1%)	(n. b.;n. b.)		(1,72;7,14)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,272
Keine	45	17	169,0	99	14	n. b.	0,0002	3,50	
		(37,8%)	(61,0;474,0)		(14,1%)	(n. b.;n. b.)		(1,72;7,14)	
Eine	79	78	29,0	9	9	55,0	0,2627	1,48	
		(98,7%)	(22,0;40,0)		(100,0%)	(1,0;183,0)		(0,73;2,99)	
Zwei	90	90	17,0	1	1	83,0	0,1904	3,35	
		(100,0%)	(15,0;22,0)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,46;24,49)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,208

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Keine	45	17	169,0	99	14	n. b.	0,0002	3,50	
		(37,8%)	(61,0;474,0)		(14,1%)	(n. b.;n. b.)		(1,72;7,14)	
<21 Tage	21	21	8,0	2	2	8,5	0,8161	1,17	
		(100,0%)	(4,0;8,0)		(100,0%)	(7,0;10,0)		(0,27;5,11)	
≥ 21 Tage	148	147	26,0	8	8	122,5	0,0272	2,18	
		(99,3%)	(21,0;30,0)		(100,0%)	(1,0;183,0)		(1,06;4,49)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_36.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE, die zum Studienabbruch führten

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-221: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	33	109	9	2,03	1,87	0,07	0,0703	
		(15,4%)		(8,3%)	(0,93; 4,40)	(0,93; 3,76)	(0,00; 0,14)	0,0725	
					0,0747	0,0803	0,0707		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedisc.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,0858
0	121	11	55	5	1,00	1,00	0,00	1	
		(9,1%)		(9,1%)	(0,33; 3,03)	(0,36; 2,74)	(-0,09; 0,09)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					1	1	1		
1	93	22	54	4	3,87	3,19	0,16	0,0128	
		(23,7%)		(7,4%)	(1,26; 11,93)	(1,16; 8,78)	(0,05; 0,27)		
					0,0184	0,0244	0,0131		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,4514
Positiv	80	14	45	5	1,70	1,58	0,06	0,3396	
		(17,5%)		(11,1%)	(0,57; 5,07)	(0,61; 4,09)	(-0,06; 0,19)		
					0,3434	0,3505	0,3415		
Negativ	75	12	32	1	5,90	5,12	0,13	0,062	
		(16,0%)		(3,1%)	(0,73; 47,49)	(0,69; 37,74)	(0,03; 0,23)		
					0,095	0,1091	0,0632		
Unbekannt	59	7	32	3	1,30	1,27	0,02	0,7169	
		(11,9%)		(9,4%)	(0,31; 5,42)	(0,35; 4,56)	(-0,11; 0,16)		
					0,7176	0,7189	0,7184		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-223: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,0561
Ja	169	23	10	2	0,63	0,68	-0,06	0,5711	
		(13,6%)		(20,0%)	(0,13; 3,15)	(0,19; 2,49)	(-0,32; 0,19)		
					0,5741	0,5606	0,5722		
Nein	45	10	99	7	3,76	3,14	0,15	0,009	
		(22,2%)		(7,1%)	(1,33; 10,64)	(1,28; 7,72)	(0,02; 0,28)		
					0,0128	0,0126	0,0092		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,2098
Keine	45	10	99	7	3,76	3,14	0,15	0,009	
		(22,2%)		(7,1%)	(1,33; 10,64)	(1,28; 7,72)	(0,02; 0,28)		
					0,0128	0,0126	0,0092		
Eine	79	13	9	2	0,69	0,74	-0,06	0,6629	
		(16,5%)		(22,2%)	(0,13; 3,70)	(0,20; 2,77)	(-0,34; 0,23)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					0,6641	0,6554	0,6647		
Zwei	90	10	1	0	0,39	0,46	0,11	0,7239	
		(11,1%)		(0,0%)	(0,01; 10,24)	(0,04; 5,44)	(0,05; 0,18)		
					0,9883	NE	0,7253		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,0761
Keine	45	10	99	7	3,76	3,14	0,15	0,009	
		(22,2%)		(7,1%)	(1,33; 10,64)	(1,28; 7,72)	(0,02; 0,28)		
					0,0128	0,0126	0,0092		
< 21 Tage	21	3	2	0	0,95	0,95	0,14	0,5665	
		(14,3%)		(0,0%)	(0,04; 24,25)	(0,06; 14,30)	(-0,01; 0,29)		
					0,9728	NE	0,5751		
21 Tage	148	20	8	2	0,47	0,54	-0,11	0,3632	
		(13,5%)		(25,0%)	(0,09; 2,49)	(0,15; 1,92)	(-0,42; 0,19)		
					0,3734	0,3415	0,3648		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedisc.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE, die zu einem Studienabbruch führten

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	33	n. b.	109	9	n. b.	0,3919	1,39	
		(15,4%)	(652,0;n. b.)		(8,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,65;2,93)	
							0,3555	1,42	
								(0,67;3,02)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_37.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,185
0	121	11	n. b.	55	5	n. b.	0,6557	0,78	
		(9,1%)	(652,0;n. b.)		(9,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,26;2,32)	
>=1	93	22	n. b.	54	4	n. b.	0,1651	2,12	
		(23,7%)	(406,0;n. b.)		(7,4%)	(n. b.;n. b.)		(0,72;6,25)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,424
Positiv	80	14	n. b.	45	5	n. b.	0,6796	1,24	
		(17,5%)	(n. b.;n. b.)		(11,1%)	(254,0;n. b.)		(0,44;3,52)	
Negativ	75	12	652,0	32	1	n. b.	0,1991	3,53	
		(16,0%)	(n. b.;n. b.)		(3,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,45;27,49)	
Unbekannt	59	7	n. b.	32	3	n. b.	0,9625	0,97	
		(11,9%)	(n. b.;n. b.)		(9,4%)	(n. b.;n. b.)		(0,24;3,86)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_37.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-226: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
	214	33	n. b.	109	9	n. b.	0,3919	1,39	
		(15,4%)	(652,0;n. b.)		(8,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,65;2,93)	
							0,3555	1,42	
								(0,67;3,02)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,050
Ja	169	23	n. b.	10	2	n. b.	0,3967	0,54	
		(13,6%)	(652,0;n. b.)		(20,0%)	(58,0;n. b.)		(0,13;2,30)	
Nein	45	10	n. b.	99	7	n. b.	0,0056	3,58	
		(22,2%)	(n. b.;n. b.)		(7,1%)	(n. b.;n. b.)		(1,36;9,43)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,206
Keine	45	10	n. b.	99	7	n. b.	0,0056	3,58	
		(22,2%)	(n. b.;n. b.)		(7,1%)	(n. b.;n. b.)		(1,36;9,43)	
Eine	79	13	652,0	9	2	n. b.	0,4790	0,59	
		(16,5%)	(n. b.;n. b.)		(22,2%)	(58,0;n. b.)		(0,13;2,62)	
Zwei	90	10	n. b.	1	0	n. b.	0,7224	455E3	
		(11,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
									0,110
Keine	45	10	n. b.	99	7	n. b.	0,0056	3,58	
		(22,2%)	(n. b.;n. b.)		(7,1%)	(n. b.;n. b.)		(1,36;9,43)	
<21 Tage	21	3	n. b.	2	0	n. b.	0,7481	354E4	
		(14,3%)	(238,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	20	n. b.	8	2	n. b.	0,3026	0,47	
		(13,5%)	(652,0;n. b.)		(25,0%)	(58,0;n. b.)		(0,11;2,03)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_37.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-227: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	34	109	2	10,11	8,66	0,14	0,0001	
		(15,9%)		(1,8%)	(2,38; 42,91)	(2,12; 35,37)	(0,09; 0,20)	0,0002	
					0,0017	0,0026	0,0002		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34diar.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-228: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,8414
0	121	17	55	1	8,83	7,73	0,12	0,0131	
		(14,0%)		(1,8%)	(1,14; 68,12)	(1,05; 56,61)	(0,05; 0,19)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					0,0367	0,0442	0,0133		
1	93	17	54	1	11,86	9,87	0,16	0,0034	
		(18,3%)		(1,9%)	(1,53; 91,82)	(1,35; 72,12)	(0,08; 0,25)		
					0,0179	0,024	0,0035		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,3588
Positiv	80	15	45	2	4,96	4,22	0,14	0,0251	
		(18,8%)		(4,4%)	(1,08; 22,80)	(1,01; 17,62)	(0,04; 0,25)		
					0,0395	0,0484	0,0257		
Negativ	75	10	32	0	10,42	9,12	0,13	0,03	
		(13,3%)		(0,0%)	(0,59; 183,41)	(0,55; 151,07)	(0,06; 0,21)		
					0,9583	NE	0,0308		
Unbekannt	59	9	32	0	12,23	10,45	0,15	0,0199	
		(15,3%)		(0,0%)	(0,69; 217,34)	(0,63; 173,91)	(0,06; 0,24)		
					0,9568	NE	0,0206		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34diar.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-229: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,5057
Ja	169	29	10	0	4,41	3,82	0,17	0,1524	
		(17,2%)		(0,0%)	(0,25; 77,35)	(0,25; 58,41)	(0,11; 0,23)		
					0,9705	NE	0,1536		
Nein	45	5	99	2	6,06	5,50	0,09	0,0187	
		(11,1%)		(2,0%)	(1,13; 32,55)	(1,11; 27,28)	(-0,01; 0,19)		
					0,0356	0,037	0,0191		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,8
Keine	45	5	99	2	6,06	5,50	0,09	0,0187	
		(11,1%)		(2,0%)	(1,13; 32,55)	(1,11; 27,28)	(-0,01; 0,19)		
					0,0356	0,037	0,0191		
Eine	79	14	9	0	4,21	3,63	0,18	0,1685	
		(17,7%)		(0,0%)	(0,23; 76,45)	(0,23; 56,22)	(0,09; 0,26)		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
					0,9721	NE	0,1709		
Zwei	90	15	1	0	0,62	0,68	0,17	0,6551	
		(16,7%)		(0,0%)	(0,02; 15,84)	(0,06; 7,84)	(0,09; 0,24)		
					0,9906	NE	0,6569		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,7996
Keine	45	5	99	2	6,06	5,50	0,09	0,0187	
		(11,1%)		(2,0%)	(1,13; 32,55)	(1,11; 27,28)	(-0,01; 0,19)		
					0,0356	0,037	0,0191		
< 21 Tage	21	4	2	0	1,29	1,23	0,19	0,4971	
		(19,0%)		(0,0%)	(0,05; 31,80)	(0,09; 17,56)	(0,02; 0,36)		
					0,9688	NE	0,5066		
21 Tage	148	25	8	0	3,51	3,08	0,17	0,2046	
		(16,9%)		(0,0%)	(0,20; 62,77)	(0,20; 46,61)	(0,11; 0,23)		
					0,9738	NE	0,2061		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34diar.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	34	n. b.	109	2	n. b.	0,0036	6,39	
		(15,9%)	(673,0;n. b.)		(1,8%)	(n. b.;n. b.)		(1,53;26,74)	
							0,0029	6,63	
								(1,58;27,79)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_38.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-231: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,921
0	121	17	n. b.	55	1	n. b.	0,0498	5,95	
		(14,0%)	(673,0;n. b.)		(1,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,79;45,12)	
>1	93	17	n. b.	54	1	n. b.	0,0306	6,90	
		(18,3%)	(n. b.;n. b.)		(1,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,91;52,42)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	15	n. b.	45	2	n. b.	0,1202	3,07	
		(18,8%)	(n. b.;n. b.)		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(0,69;13,58)	
Negativ	75	10	673,0	32	0	n. b.	0,0954	142E5	
		(13,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	9	n. b.	32	0	n. b. (0,00;)	0,0471	168E5	
		(15,3%)	(n. b.;n. b.)			(0,00;)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_38.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Diarrhö

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
	214	34	n. b.	109	2	n. b.	0,0036	6,39	
		(15,9%)	(673,0;n. b.)		(1,8%)	(n. b.;n. b.)		(1,53;26,74)	
							0,0029	6,63	
								(1,58;27,79)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,990
Ja	169	29	n. b.	10	0	n. b.	0,2125	131E4	
		(17,2%)	(673,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	5	n. b.	99	2	n. b.	0,0251	5,51	
		(11,1%)	(252,0;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(1,05;29,09)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	5	n. b.	99	2	n. b.	0,0251	5,51	
		(11,1%)	(252,0;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(1,05;29,09)	
Eine	79	14	673,0	9	0	n. b.	0,2458	383E4	
		(17,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	15	n. b.	1	0	n. b.	0,6173	456E3	
		(16,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Keine	45	5	n. b.	99	2	n. b.	0,0251	5,51	
		(11,1%)	(252,0;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(1,05;29,09)	
<21 Tage	21	4	n. b.	2	0	n. b.	0,6117	374E4	
		(19,0%)	(165,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥ 21 Tage	148	25	n. b.	8	0	n. b.	0,2469	131E4	
		(16,9%)	(673,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_38.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-233: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
									NE
	214	27	109	0	32,12	28,14	0,13	0,0001	
		(12,6%)		(0,0%)	(1,94; 531,81)	(1,73; 456,97)	(0,08; 0,17)	0,0001	
					0,952	NE	0,0001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ppe.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-234: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									NE
0	121	13	55	0	13,81	12,39	0,11	0,0115	
		(10,7%)		(0,0%)	(0,81; 236,66)	(0,75; 204,80)	(0,05; 0,16)		
					0,9512	NE	0,0118		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	93	14	54	0	19,88	16,97	0,15	0,0027	
		(15,1%)		(0,0%)	(1,16; 340,33)	(1,03; 278,89)	(0,08; 0,22)		
					0,9448	NE	0,0028		
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	8	45	0	10,67	9,65	0,10	0,0283	
		(10,0%)		(0,0%)	(0,60; 189,33)	(0,57; 163,45)	(0,03; 0,17)		
					0,9372	NE	0,029		
Negativ	75	13	32	0	14,04	11,72	0,17	0,012	
		(17,3%)		(0,0%)	(0,81; 243,77)	(0,72; 191,44)	(0,09; 0,26)		
					0,9527	NE	0,0124		
Unbekannt	59	6	32	0	7,90	7,15	0,10	0,062	
		(10,2%)		(0,0%)	(0,43; 144,86)	(0,42; 122,98)	(0,02; 0,18)		
					0,9463	NE	0,0634		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-235: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 PPE-Syndrom

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									NE
Ja	169	26	10	0	3,88	3,43	0,15	0,1797	
		(15,4%)		(0,0%)	(0,22; 68,20)	(0,22; 52,61)	(0,10; 0,21)		
					0,972	NE	0,1809		
Nein	45	1	99	0	6,71	6,52	0,02	0,1366	
		(2,2%)		(0,0%)	(0,27; 167,90)	(0,27; 157,06)	(-0,02; 0,07)		
					0,9503	NE	0,138		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									NE
Keine	45	1	99	0	6,71	6,52	0,02	0,1366	
		(2,2%)		(0,0%)	(0,27; 167,90)	(0,27; 157,06)	(-0,02; 0,07)		
					0,9503	NE	0,138		
Eine	79	11	9	0	3,19	2,88	0,14	0,2314	
		(13,9%)		(0,0%)	(0,17; 58,65)	(0,18; 45,16)	(0,06; 0,22)		
					0,9623	NE	0,2341		
Zwei	90	15	1	0	0,62	0,68	0,17	0,6551	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(16,7%)		(0,0%)	(0,02; 15,84)	(0,06; 7,84)	(0,09; 0,24)		
					0,9906	NE	0,6569		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									NE
Keine	45	1	99	0	6,71	6,52	0,02	0,1366	
		(2,2%)		(0,0%)	(0,27; 167,90)	(0,27; 157,06)	(-0,02; 0,07)		
					0,9503	NE	0,138		
< 21 Tage	21	2	2	0	0,64	0,68	0,10	0,6479	
		(9,5%)		(0,0%)	(0,02; 17,55)	(0,04; 11,06)	(-0,03; 0,22)		
					0,9776	NE	0,6551		
21 Tage	148	24	8	0	3,35	2,96	0,16	0,2156	
		(16,2%)		(0,0%)	(0,19; 59,89)	(0,20; 44,84)	(0,10; 0,22)		
					0,9743	NE	0,2171		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ppe.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	27	n. b.	109	0	n. b.	0,0002	177E5	
		(12,6%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0002	175E5	
								(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_39.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-237: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									1,000
0	121	13	n. b.	55	0	n. b.	0,0122	17E6	
		(10,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
>=1	93	14	n. b.	54	0	n. b.	0,0053	186E5	
		(15,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	8	n. b.	45	0	n. b.	0,0332	187E5	
		(10,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	13	n. b.	32	0	n. b.	0,0159	163E5	
		(17,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	6	n. b.	32	0	n. b.	0,0790	178E5	
		(10,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_39.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-238: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI)**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI)**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
	214	27	n. b.	109	0	n. b.	0,0002	177E5	
		(12,6%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0002	175E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									1,000
Ja	169	26	n. b.	10	0	n. b.	0,2123	132E4	
		(15,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	1	n. b.	99	0	n. b.	0,1311	99E6	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	1	n. b.	99	0	n. b.	0,1311	99E6	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Eine	79	11	n. b.	9	0	n. b.	0,2615	389E4	
		(13,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	15	n. b.	1	0	n. b.	0,6653	451E3	
		(16,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Keine	45	1	n. b.	99	0	n. b.	0,1311	99E6	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
<21 Tage	21	2	n. b.	2	0	n. b.	0,7232	36E5	
		(9,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	24	n. b.	8	0	n. b.	0,2358	132E4	
		(16,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_39.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Erschöpfung

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-239: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Erschöpfung (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
									NE
	214	20	109	3	3,64	3,40	0,07	0,0293	
		(9,3%)		(2,8%)	(1,06; 12,54)	(1,03; 11,18)	(0,02; 0,12)	0,0277	
					0,0404	0,0443	0,0296		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34fat.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Erschöpfung (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,1043
0	121	11	55	0	11,55	10,56	0,09	0,0209	
		(9,1%)		(0,0%)	(0,67; 199,65)	(0,63; 176,01)	(0,04; 0,14)		
					0,955	NE	0,0213		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	93	9	54	3	1,82	1,74	0,04	0,3789	
		(9,7%)		(5,6%)	(0,47; 7,04)	(0,49; 6,16)	(-0,04; 0,13)		
					0,3848	0,389	0,3805		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,4731
Positiv	80	5	45	1	2,93	2,81	0,04	0,3119	
		(6,3%)		(2,2%)	(0,33; 25,92)	(0,34; 23,33)	(-0,03; 0,11)		
					0,3331	0,3381	0,3139		
Negativ	75	9	32	2	2,05	1,92	0,06	0,3699	
		(12,0%)		(6,3%)	(0,42; 10,05)	(0,44; 8,39)	(-0,05; 0,17)		
					0,3782	0,3861	0,3721		
Unbekannt	59	6	32	0	7,90	7,15	0,10	0,062	
		(10,2%)		(0,0%)	(0,43; 144,86)	(0,42; 122,98)	(0,02; 0,18)		
					0,9463	NE	0,0634		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34fat.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-241: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Erschöpfung

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,3797
Ja	169	17	10	1	1,01	1,01	0,00	0,9952	
		(10,1%)		(10,0%)	(0,12; 8,44)	(0,15; 6,82)	(-0,19; 0,19)		
					0,9952	0,9952	0,9952		
Nein	45	3	99	2	3,46	3,30	0,05	0,158	
		(6,7%)		(2,0%)	(0,56; 21,50)	(0,57; 19,07)	(-0,03; 0,12)		
					0,1822	0,1822	0,1595		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									<0,0001
Keine	45	3	99	2	3,46	3,30	0,05	0,158	
		(6,7%)		(2,0%)	(0,56; 21,50)	(0,57; 19,07)	(-0,03; 0,12)		
					0,1822	0,1822	0,1595		
Eine	79	10	9	0	2,87	2,63	0,13	0,2569	
		(12,7%)		(0,0%)	(0,16; 53,06)	(0,17; 41,47)	(0,05; 0,20)		
					0,964	NE	0,2596		

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Zwei	90	7	1	1	0,03	0,08	-0,92	0,0012	
		(7,8%)		(100,0%)	(0,00; 0,80)	(0,04; 0,16)	(-0,98; -0,87)		
					0,9951	<0,0001	0,0013		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,4908
Keine	45	3	99	2	3,46	3,30	0,05	0,158	
		(6,7%)		(2,0%)	(0,56; 21,50)	(0,57; 19,07)	(-0,03; 0,12)		
					0,1822	0,1822	0,1595		
< 21 Tage	21	3	2	0	0,95	0,95	0,14	0,5665	
		(14,3%)		(0,0%)	(0,04; 24,25)	(0,06; 14,30)	(-0,01; 0,29)		
					0,9728	NE	0,5751		
21 Tage	148	14	8	1	0,73	0,76	-0,03	0,7763	
		(9,5%)		(12,5%)	(0,08; 6,38)	(0,11; 5,06)	(-0,26; 0,20)		
					0,7767	0,7737	0,777		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34fat.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Erschöpfung (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	20	n. b.	109	3	n. b.	0,1286	2,51	
		(9,3%)	(644,0;n. b.)		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,74;8,56)	
							0,1168	2,59	
								(0,76;8,85)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_40.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-243: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,988
0	121	11	n. b.	55	0	n. b.	0,0442	158E5	
		(9,1%)	(644,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥1	93	9	n. b.	54	3	n. b.	0,8468	1,14(0,30;4,37)	
		(9,7%)	(n. b.;n. b.)		(5,6%)	(n. b.;n. b.)			
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,990
Positiv	80	5	n. b.	45	1	n. b.	0,5055	2,07	
		(6,3%)	(n. b.;n. b.)		(2,2%)	(n. b.;n. b.)		(0,23;18,25)	
Negativ	75	9	644,0	32	2	n. b.	0,6925	1,37	
		(12,0%)	(644,0;n. b.)		(6,3%)	(149,0;n. b.)		(0,29;6,50)	
Unbekannt	59	6 (10,2%)	n. b. (469,0;n. b.)	32	0	n. b. (n. b.;n. b.)	0,1180	168E5 (0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_40.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-244: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	20	n. b.	109	3	n. b.	0,1286	2,51	
		(9,3%)	(644,0;n. b.)		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,74;8,56)	
							0,1168	2,59	
								(0,76;8,85)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,279
Ja	169	17	n. b.	10	1	n. b.	0,8264	0,80	
		(10,1%)	(644,0;n. b.)		(10,0%)	(83,0;n. b.)		(0,11;6,03)	
Nein	45	3	n. b.	99	2	n. b.	0,2066	3,02	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,50;18,27)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,006
Keine	45	3	n. b.	99	2	n. b.	0,2066	3,02	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,50;18,27)	
Eine	79	10	644,0	9	0	n. b.	0,3369	382E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(12,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	7	n. b.	1	1	83,0	0,0001	0,05	
		(7,8%)	(n. b.;n. b.)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,01;0,41)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,470
Keine	45	3	n. b.	99	2	n. b.	0,2066	3,02	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,50;18,27)	
<21 Tage	21	3	n. b.	2	0	n. b.	0,6586	379E4	
		(14,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	14 (9,5%)	n. b. (644,0;n. b.)	8	1 (12,5%)	n. b. (83,0;n. b.)	0,6594	0,64 (0,08;4,87)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_40.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-245: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	20	109	0	23,08	20,98	0,09	0,001	
		(9,3%)		(0,0%)	(1,38; 385,38)	(1,28; 343,57)	(0,05; 0,13)	0,001	
					0,9368	NE	0,001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34hyca.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	6	55	0	6,25	5,97	0,05	0,0929	
		(5,0%)		(0,0%)	(0,35; 112,87)	(0,34; 104,09)	(0,01; 0,09)		
					0,9494	NE	0,0938		
1	93	14	54	0	19,88	16,97	0,15	0,0027	
		(15,1%)		(0,0%)	(1,16; 340,33)	(1,03; 278,89)	(0,08; 0,22)		
					0,9448	NE	0,0028		
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	8	45	0	10,67	9,65	0,10	0,0283	
		(10,0%)		(0,0%)	(0,60; 189,33)	(0,57; 163,45)	(0,03; 0,17)		
					0,9372	NE	0,029		
Negativ	75	7	32	0	7,12	6,51	0,09	0,0738	
		(9,3%)		(0,0%)	(0,39; 128,44)	(0,38; 110,74)	(0,03; 0,16)		
					0,9469	NE	0,0752		
Unbekannt	59	5	32	0	6,56	6,05	0,08	0,0903	
		(8,5%)		(0,0%)	(0,35; 122,54)	(0,35; 106,04)	(0,01; 0,16)		
					0,9509	NE	0,0921		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-247: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypokalzämie

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									NE
Ja	169	15	10	0	2,11	2,01	0,09	0,325	
		(8,9%)		(0,0%)	(0,12; 37,71)	(0,13; 31,36)	(0,05; 0,13)		
					0,9785	NE	0,3263		
Nein	45	5	99	0	27,02	23,91	0,11	0,0007	
		(11,1%)		(0,0%)	(1,46; 500,08)	(1,35; 423,41)	(0,02; 0,20)		
					0,9518	NE	0,0008		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									NE
Keine	45	5	99	0	27,02	23,91	0,11	0,0007	
		(11,1%)		(0,0%)	(1,46; 500,08)	(1,35; 423,41)	(0,02; 0,20)		
					0,9518	NE	0,0008		
Eine	79	10	9	0	2,87	2,63	0,13	0,2569	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(12,7%)		(0,0%)	(0,16; 53,06)	(0,17; 41,47)	(0,05; 0,20)		
					0,964	NE	0,2596		
Zwei	90	5	1	0	0,19	0,24	0,06	0,8084	
		(5,6%)		(0,0%)	(0,01; 5,31)	(0,02; 3,05)	(0,01; 0,10)		
					0,9917	NE	0,8095		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									NE
Keine	45	5	99	0	27,02	23,91	0,11	0,0007	
		(11,1%)		(0,0%)	(1,46; 500,08)	(1,35; 423,41)	(0,02; 0,20)		
					0,9518	NE	0,0008		
< 21 Tage	21	1	2	0	0,37	0,41	0,05	0,7523	
		(4,8%)		(0,0%)	(0,01; 11,63)	(0,02; 7,93)	(-0,04; 0,14)		
					0,9764	NE	0,7576		
21 Tage	148	14	8	0	1,83	1,75	0,09	0,3619	
		(9,5%)		(0,0%)	(0,10; 33,41)	(0,11; 27,07)	(0,05; 0,14)		
					0,9801	NE	0,3634		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34hyca.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	20	n. b.	109	0	n. b.	0,0062	158E5	
		(9,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0060	162E5 (0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_41.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									1,000
0	121	6	n. b.	55	0	n. b.	0,1678	148E5	
		(5,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥1	93	14	n. b.	54	0	n. b.	0,0164	17E6	
		(15,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	8	n. b.	45	0	n. b.	0,0682	172E5	
		(10,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	7	n. b.	32	0	n. b.	0,1461	142E5	
		(9,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	5	n. b.	32	0	n. b.	0,1725	16E6	
		(8,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_41.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	20	n. b.	109	0	n. b.	0,0062	158E5	
		(9,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0060	162E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									1,000
Ja	169	15	n. b.	10	0	n. b.	0,3789	13E5	
		(8,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	5	n. b.	99	0	n. b.	0,0009	941E5	
		(11,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	5	n. b.	99	0	n. b.	0,0009	941E5	
		(11,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Eine	79	10	n. b.(510,0;n. b.)	9	0	n. b.	0,2861	397E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(12,7%)				(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	5	n. b.	1	0	n. b.	0,7619	457E3	
		(5,6%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	5	n. b.	99	0	n. b.	0,0009	941E5	
		(11,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
<21 Tage	21	1	n. b.	2	0	n. b.	n. b.	n. b.	
		(4,8%)	(331,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
≥ 21 Tage	148	14	n. b.	8	0	n. b.	0,3884	131E4	
		(9,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_41.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-251: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	17	109	9	0,96	0,96	-0,00	0,9221	
		(7,9%)		(8,3%)	(0,41; 2,23)	(0,44; 2,09)	(-0,07; 0,06)	0,9344	
					0,9221	0,9221	0,9222		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34lipinc.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-252: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,8655

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	11	55	5	1,00	1,00	0,00	1	
		(9,1%)		(9,1%)	(0,33; 3,03)	(0,36; 2,74)	(-0,09; 0,09)		
					1	1	1		
1	93	6	54	4	0,86	0,87	-0,01	0,8244	
		(6,5%)		(7,4%)	(0,23; 3,20)	(0,26; 2,95)	(-0,10; 0,08)		
					0,8245	0,8243	0,825		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,9148
Positiv	80	10	45	6	0,93	0,94	-0,01	0,8935	
		(12,5%)		(13,3%)	(0,31; 2,75)	(0,36; 2,41)	(-0,13; 0,11)		
					0,8935	0,8934	0,8939		
Negativ	75	2	32	1	0,85	0,85	-0,00	0,8954	
		(2,7%)		(3,1%)	(0,07; 9,71)	(0,08; 9,08)	(-0,08; 0,07)		
					0,8955	0,8954	0,8959		
Unbekannt	59	5	32	2	1,39	1,36	0,02	0,7038	
		(8,5%)		(6,3%)	(0,25; 7,60)	(0,28; 6,60)	(-0,09; 0,13)		
					0,7049	0,7061	0,7053		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34lipinc.pdf

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-253: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,3755
Ja	169	14	10	2	0,36	0,41	-0,12	0,207	
		(8,3%)		(20,0%)	(0,07; 1,87)	(0,11; 1,58)	(-0,37; 0,13)		
					0,2243	0,1964	0,2083		
Nein	45	3	99	7	0,94	0,94	-0,00	0,9296	
		(6,7%)		(7,1%)	(0,23; 3,81)	(0,26; 3,48)	(-0,09; 0,08)		
					0,9296	0,9296	0,9298		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,0627
Keine	45	3	99	7	0,94	0,94	-0,00	0,9296	
		(6,7%)		(7,1%)	(0,23; 3,81)	(0,26; 3,48)	(-0,09; 0,08)		
					0,9296	0,9296	0,9298		
Eine	79	5	9	1	0,54	0,57	-0,05	0,5897	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(6,3%)		(11,1%)	(0,06; 5,22)	(0,07; 4,35)	(-0,26; 0,16)		
					0,5949	0,5875	0,5918		
Zwei	90	9	1	1	0,04	0,10	-0,90	0,0042	
		(10,0%)		(100,0%)	(0,00; 1,02)	(0,05; 0,19)	(-0,96; -0,84)		
					0,9883	<0,0001	0,0044		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,5081
Keine	45	3	99	7	0,94	0,94	-0,00	0,9296	
		(6,7%)		(7,1%)	(0,23; 3,81)	(0,26; 3,48)	(-0,09; 0,08)		
					0,9296	0,9296	0,9298		
< 21 Tage	21	1	2	0	0,37	0,41	0,05	0,7523	
		(4,8%)		(0,0%)	(0,01; 11,63)	(0,02; 7,93)	(-0,04; 0,14)		
					0,9764	NE	0,7576		
21 Tage	148	13	8	2	0,29	0,35	-0,16	0,1297	
		(8,8%)		(25,0%)	(0,05; 1,58)	(0,10; 1,30)	(-0,47; 0,14)		
					0,1519	0,117	0,1309		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34lipinc.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	17	n. b.	109	9	n. b.	0,4392	0,72	
		(7,9%)	(n. b.;n. b.)		(8,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,32;1,65)	
							0,5061	0,76	
								(0,33;1,73)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_42.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-255: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,702
0	121	11	n. b.	55	5	n. b.	0,8242	0,89	
		(9,1%)	(n. b.;n. b.)		(9,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,31;2,58)	
≥1	93	6	n. b.	54	4	n. b.	0,2620	0,47	
		(6,5%)	(589,0;n. b.)		(7,4%)	(n. b.;n. b.)		(0,12;1,80)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,920
Positiv	80	10	n. b.	45	6	n. b.	0,5824	0,75	
		(12,5%)	(589,0;n. b.)		(13,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,26;2,12)	
Negativ	75	2	n. b.	32	1	n. b.	0,7585	0,69	
		(2,7%)	(n. b.;n. b.)		(3,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,06;7,73)	
Unbekannt	59	5	n. b.	32	2	n. b.	0,7544	0,76	
		(8,5%)	(n. b.;n. b.)		(6,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,14;4,16)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_42.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-256: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	17	n. b.	109	9	n. b.	0,4392	0,72	
		(7,9%)	(n. b.;n. b.)		(8,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,32;1,65)	
							0,5061	0,76	
								(0,33;1,73)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,265
Ja	169	14	n. b.	10	2	n. b.	0,0809	0,29	
		(8,3%)	(n. b.;n. b.)		(20,0%)	(16,0;n. b.)		(0,06;1,28)	
Nein	45	3	n. b.	99	7	n. b.	0,9244	1,07	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(7,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,28;4,14)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,082
Keine	45	3	n. b.	99	7	n. b.	0,9244	1,07	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(7,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,28;4,14)	
Eine	79	5	n. b.	9	1	n. b.	0,4110	0,42	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(6,3%)	(n. b.;n. b.)		(11,1%)	(16,0;n. b.)		(0,05;3,58)	
Zwei	90	9	n. b.	1	1	83,0	0,0003	0,06	
		(10,0%)	(n. b.;n. b.)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,01;0,50)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,479
Keine	45	3	n. b.	99	7	n. b.	0,9244	1,07	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(7,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,28;4,14)	
<21 Tage	21	1	n. b.	2	0	n. b.	0,7576	378E4	
		(4,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	13	n. b.	8	2	n. b.	0,0565	0,26	
		(8,8%)	(n. b.;n. b.)		(25,0%)	(16,0;n. b.)		(0,06;1,16)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_42.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-257: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	12	109	1	6,42	6,11	0,05	0,0426	
		(5,6%)		(0,9%)	(0,82; 50,00)	(0,81; 46,40)	(0,01; 0,08)	0,0434	
					0,076	0,08	0,0429		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34asth.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-258: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,4621

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	5 (4,1%)	55	0 (0,0%)	5,24	5,05	0,04	0,1262	
					(0,28; 96,45)	(0,28; 89,74)	(0,01; 0,08)		
					0,9538	NE	0,1272		
1	93	7 (7,5%)	54	1 (1,9%)	4,31	4,06	0,06	0,1437	
					(0,52; 36,05)	(0,51; 32,16)	(-0,01; 0,12)		
					0,1772	0,1839	0,1451		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,3389
Positiv	80	2 (2,5%)	45	0 (0,0%)	2,90	2,84	0,03	0,285	
					(0,14; 61,70)	(0,14; 57,88)	(-0,01; 0,06)		
					0,9524	NE	0,2869		
Negativ	75	7 (9,3%)	32	0 (0,0%)	7,12	6,51	0,09	0,0738	
					(0,39; 128,44)	(0,38; 110,74)	(0,03; 0,16)		
					0,9469	NE	0,0752		
Unbekannt	59	3 (5,1%)	32	1 (3,1%)	1,66	1,63	0,02	0,6632	
					(0,17; 16,65)	(0,18; 15,01)	(-0,06; 0,10)		
					0,6663	0,6676	0,665		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34asth.pdf

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-259: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Asthenie

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,6751
Ja	169	10	10	0	1,38	1,36	0,06	0,4286	
		(5,9%)		(0,0%)	(0,08; 25,25)	(0,09; 21,70)	(0,02; 0,09)		
					0,9733	NE	0,4299		
Nein	45	2	99	1	4,56	4,40	0,03	0,1811	
		(4,4%)		(1,0%)	(0,40; 51,62)	(0,41; 47,28)	(-0,03; 0,10)		
					0,2206	0,2213	0,1826		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,9438
Keine	45	2	99	1	4,56	4,40	0,03	0,1811	
		(4,4%)		(1,0%)	(0,40; 51,62)	(0,41; 47,28)	(-0,03; 0,10)		
					0,2206	0,2213	0,1826		
Eine	79	3	9	0	0,87	0,88	0,04	0,552	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(3,8%)		(0,0%)	(0,04; 18,15)	(0,05; 15,73)	(-0,00; 0,08)		
					0,97	NE	0,5542		
Zwei	90	7	1	0	0,27	0,33	0,08	0,7716	
		(7,8%)		(0,0%)	(0,01; 7,21)	(0,03; 4,00)	(0,02; 0,13)		
					0,9902	NE	0,7728		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,9176
Keine	45	2	99	1	4,56	4,40	0,03	0,1811	
		(4,4%)		(1,0%)	(0,40; 51,62)	(0,41; 47,28)	(-0,03; 0,10)		
					0,2206	0,2213	0,1826		
< 21 Tage	21	1	2	0	0,37	0,41	0,05	0,7523	
		(4,8%)		(0,0%)	(0,01; 11,63)	(0,02; 7,93)	(-0,04; 0,14)		
					0,9764	NE	0,7576		
21 Tage	148	9	8	0	1,16	1,15	0,06	0,4724	
		(6,1%)		(0,0%)	(0,06; 21,61)	(0,07; 18,19)	(0,02; 0,10)		
					0,9757	NE	0,4739		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34asth.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	12	n. b.	109	1	n. b.	0,0648	5,54	
		(5,6%)	(n. b.;n. b.)		(0,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,72;42,80)	
							0,0681	5,44 (0,71;41,99)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_43.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-261: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,992
0	121	5	n. b.	55	0	n. b.	0,1221	169E5	
		(4,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥1	93	7	n. b.	54	1	n. b.	0,2438	3,27	
		(7,5%)	(n. b.;n. b.)		(1,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,40;27,00)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	2	n. b.	45	0	n. b.	0,2948	184E5	
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	7	n. b.	32	0	n. b.	0,0920	157E5	
		(9,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	3	n. b.	32	1(3,1%)	n. b.	0,8433	1,26	
		(5,1%)	(469,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,13;12,69)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_43.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-262: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	12	n. b.	109	1	n. b.	0,0648	5,54	
		(5,6%)	(n. b.;n. b.)		(0,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,72;42,80)	
							0,0681	5,44	
								(0,71;41,99)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,994
Ja	169	10	n. b.	10	0	n. b.	0,4628	131E4	
		(5,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	2	n. b.	99	1	n. b.	0,1106	5,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(1,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,51;62,29)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	1	n. b.	0,1106	5,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(1,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,51;62,29)	
Eine	79	3	n. b.	9	0	n. b.	0,5798	383E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(3,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	7	n. b.	1	0	n. b.	0,7917	451E3	
		(7,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	1	n. b.	0,1106	5,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(1,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,51;62,29)	
<21 Tage	21	1	n. b.	2	0	n. b.	0,7576	378E4	
		(4,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	9 (6,1%)	n. b. (n. b.;n. b.)	8	0	n. b. (n. b.;n. b.)	0,4886	131E4 (0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_43.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-263: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	17	109	0	19,41	17,91	0,08	0,0025	
		(7,9%)		(0,0%)	(1,16; 325,82)	(1,09; 294,98)	(0,04; 0,12)	0,0024	
					0,9417	NE	0,0025		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ht.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-264: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	11	55	0	11,55	10,56	0,09	0,0209	
		(9,1%)		(0,0%)	(0,67; 199,65)	(0,63; 176,01)	(0,04; 0,14)		
					0,955	NE	0,0213		
1	93	6	54	0	8,10	7,61	0,06	0,0567	
		(6,5%)		(0,0%)	(0,45; 146,61)	(0,44; 132,44)	(0,01; 0,11)		
					0,9448	NE	0,0575		
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	8	45	0	10,67	9,65	0,10	0,0283	
		(10,0%)		(0,0%)	(0,60; 189,33)	(0,57; 163,45)	(0,03; 0,17)		
					0,9372	NE	0,029		
Negativ	75	8	32	0	8,19	7,38	0,11	0,0548	
		(10,7%)		(0,0%)	(0,46; 146,21)	(0,44; 124,18)	(0,04; 0,18)		
					0,9433	NE	0,0559		
Unbekannt	59	1	32	0	1,67	1,65	0,02	0,459	
		(1,7%)		(0,0%)	(0,07; 42,10)	(0,07; 39,37)	(-0,02; 0,05)		
					0,9505	NE	0,4615		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ht.pdf

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-265: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									NE
Ja	169	13	10	0	1,81	1,75	0,08	0,3624	
		(7,7%)		(0,0%)	(0,10; 32,63)	(0,11; 27,49)	(0,04; 0,12)		
					0,9799	NE	0,3638		
Nein	45	4	99	0	21,58	19,57	0,09	0,0026	
		(8,9%)		(0,0%)	(1,14; 409,85)	(1,08; 355,87)	(0,01; 0,17)		
					0,9568	NE	0,0027		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									NE
Keine	45	4	99	0	21,58	19,57	0,09	0,0026	
		(8,9%)		(0,0%)	(1,14; 409,85)	(1,08; 355,87)	(0,01; 0,17)		
					0,9568	NE	0,0027		
Eine	79	4	9	0	1,13	1,13	0,05	0,4896	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(5,1%)		(0,0%)	(0,06; 22,71)	(0,07; 19,39)	(0,00; 0,10)		
					0,9655	NE	0,4921		
Zwei	90	9	1	0	0,35	0,42	0,10	0,739	
		(10,0%)		(0,0%)	(0,01; 9,20)	(0,04; 4,96)	(0,04; 0,16)		
					0,9889	NE	0,7404		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									NE
Keine	45	4	99	0	21,58	19,57	0,09	0,0026	
		(8,9%)		(0,0%)	(1,14; 409,85)	(1,08; 355,87)	(0,01; 0,17)		
					0,9568	NE	0,0027		
< 21 Tage	21	2	2	0	0,64	0,68	0,10	0,6479	
		(9,5%)		(0,0%)	(0,02; 17,55)	(0,04; 11,06)	(-0,03; 0,22)		
					0,9776	NE	0,6551		
21 Tage	148	11	8	0	1,42	1,39	0,07	0,4238	
		(7,4%)		(0,0%)	(0,08; 26,23)	(0,09; 21,74)	(0,03; 0,12)		
					0,9732	NE	0,4253		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ht.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-266: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	17	n. b.	109	0	n. b.	0,0035	175E5	
		(7,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0034	177E5	
								(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_44.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-267: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									1,000
0	121	11	n. b.	55	0	n. b.	0,0262	165E5	
		(9,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
>=1	93	6	n. b.	54	0	n. b.	0,0592	193E5	
		(6,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	8	n. b.	45	0	n. b.	0,0307	191E5	
		(10,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	8	n. b.	32	0	n. b.	0,0717	157E5	
		(10,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	1	n. b.	32	0	n. b.	0,4685	179E5	
		(1,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_44.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-268: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Hypertonie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	17	n. b.	109	0	n. b.	0,0035	175E5	
		(7,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0034	177E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
								(0,00;)	1,000
Ja	169	13	n. b.	10	0	n. b.	0,3813	132E4	
		(7,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	4	n. b.	99	0	n. b.	0,0015	123E6	
		(8,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	4	n. b.	99	0	n. b.	0,0015	123E6	
		(8,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Eine	79	4	n. b.	9	0	n. b.	0,5010	388E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(5,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	9	n. b.	1	0	n. b.	0,7346	452E3	
		(10,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	4	n. b.	99	0	n. b.	0,0015	123E6	
		(8,9%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
<21 Tage	21	2	n. b.	2	0	n. b.	0,6586	379E4	
		(9,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	11	n. b.	8	0	n. b.	0,4343	131E4	
		(7,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_44.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-269: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	6	109	8	0,36	0,38	-0,05	0,0584	
		(2,80%)		(7,30%)	(0,12; 1,08)	(0,14; 1,07)	(-0,10; 0,01)	0,0559	
					0,068	0,0679	0,0588		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34amyinc.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-270: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,277

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	5	55	4	0,55	0,57	-0,03	0,3807	
		(4,10%)		(7,3%)	(0,14; 2,13)	(0,16; 2,03)	(-0,11; 0,05)		
					0,3867	0,385	0,382		
1	93	1	54	4	0,14	0,15	-0,06	0,0412	
		(1%)		(7,4%)	(0,01; 1,25)	(0,02; 1,27)	(-0,14; 0,01)		
					0,0778	0,0807	0,0419		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,7389
Positiv	80	3	45	5	0,31	0,34	-0,07	0,1065	
		(3,8%)		(11,1%)	(0,07; 1,37)	(0,08; 1,35)	(-0,17; 0,03)		
					0,123	0,124	0,1079		
Negativ	75	2	32	1	0,85	0,85	0	0,8954	
		(2,7%)		(3,1%)	(0,07; 9,71)	(0,08; 9,08)	(-0,08; 0,07)		
					0,8955	0,8954	0,8959		
Unbekannt	59	1	32	2	0,26	0,27	-0,05	0,2452	
		(1,7%)		(6,3%)	(0,02; 2,97)	(0,03; 2,88)	(-0,14; 0,04)		
					0,2774	0,2788	0,2478		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34amyinc.pdf

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-271: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,355
Ja	169	6	10	2	0,15	0,18	-0,16	0,0144	
		(3,6%)		(20,0%)	(0,03; 0,85)	(0,04; 0,77)	(-0,41; 0,08)		
					0,032	0,021	0,0147		
Nein	45	0	99	6	0,16	0,17	-0,06	0,0916	
		(0%)		(6,1%)	(0,01; 2,87)	(0,01; 2,91)	(-0,11; -0,01)		
					0,9495	NE	0,0927		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									NE
Keine	45	0	99	6	0,16	0,17	-0,06	0,0916	
		(0%)		(6,1%)	(0,01; 2,87)	(0,01; 2,91)	(-0,11; -0,01)		
					0,9495	NE	0,0927		
Eine	79	0	9	1	0,04	0,04	-0,11	0,0029	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		(0%)		(11,1%)	(0,00; 0,95)	(0,00; 0,96)	(-0,32; 0,09)		
					0,961	NE	0,003		
Zwei	90	6	1	1	0,03	0,07	-0,93	0,0005	
		(6,7%)		(100,0%)	(0,00; 0,69)	(0,03; 0,14)	(-0,98; -0,88)		
					0,9938	<0,0001	0,0005		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,3316
Keine	45	0	99	6	0,16	0,17	-0,06	0,0916	
		(0%)		(6,1%)	(0,01; 2,87)	(0,01; 2,91)	(-0,11; -0,01)		
					0,9495	NE	0,0927		
< 21 Tage	21	2	2	0	0,64	0,68	0,1	0,6479	
		(9,5%)		(0,0%)	(0,02; 17,55)	(0,04; 11,06)	(-0,03; 0,22)		
					0,9776	NE	0,6551		
21 Tage	148	4	8	2	0,08	0,11	-0,22	0,0014	
		(2,7%)		(25,0%)	(0,01; 0,55)	(0,02; 0,50)	(-0,52; 0,08)		
					0,0097	0,0047	0,0015		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34amyinc.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-272: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	6	n. b.	109	8	n. b.	0,0375	0,34	
		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(7,3%)	(n. b.,n. b.)		(0,12;0,99)	
							0,0343	0,33	
								(0,11;0,97)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_52pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-273: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,262
0	121	5	n. b.	55	4	n. b.	0,3859	0,56	
		(4,1%)	(n. b.,n. b.)		(7,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,15;2,10)	
>=1	93	1	n. b.	54	4	n. b.	0,0136	0,09	
		(1,1%)	(n. b.,n. b.)		(7,4%)	(196,0;n. b.)		(0,01;0,90)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,751
Positiv	80	3	n. b.	45	5	n. b.	0,0811	0,30	
		(3,8%)	(n. b.,n. b.)		(11,1%)	(n. b.,n. b.)		(0,07;1,26)	
Negativ	75	2	n. b.	32	1	n. b.	0,9024	0,86	
		(2,7%)	(n. b.,n. b.)		(3,1%)	(n. b.,n. b.)		(0,08;9,50)	
Unbekannt	59	1	n. b.	32	2	n. b.	0,1786	0,22	
		(1,7%)	(n. b.,n. b.)		(6,3%)	(n. b.,n. b.)		(0,02;2,46)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_52.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-274: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Gesamt									
	214	6	n. b.	109	8	n. b.	0,0375	0,34	
		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(7,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,12;0,99)	
							0,0343	0,33	
								(0,11;0,97)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,992
Ja	169	6	n. b.	10	2	n. b.	0,0118	0,16	
		(3,6%)	(n. b.;n. b.)		(20,0%)	(16,0;n. b.)		(0,03;0,82)	
Nein	45	0	n. b.	99	6	n. b.	0,1261	0,00	
			(n. b.;n. b.)		(6,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,00;n. b.)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	0	n. b.	99	6	n. b.	0,1261	0,00	
			(n. b.;n. b.)		(6,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,00;n. b.)	
Eine	79	0	n. b.	9	1	n. b.	0,0018	0,00	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
			(n. b.;n. b.)		(11,1%)	(16,0;n. b.)		(0,00;n. b.)	
Zwei	90	6	n. b.	1	1	196,0	0,0023	0,08	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,01;0,65)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	0	n. b.	99	6	n. b.	0,1261	0,00	
			(n. b.;n. b.)		(6,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,00;n. b.)	
<21 Tage	21	2	n. b.	2	0	n. b.	0,6586	379E4	
		(9,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;n. b.)	
≥21 Tage	148	4 (2,7%)	n. b. (n. b.;n. b.)	8	2 (25,0%)	n. b. (16,0;n. b.)	0,0013	0,10 (0,02;0,57)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_52.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-275: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	5 (2,3%)	109	11 (10,1%)	0,21	0,23	-0,08	0,0024	
					(0,07; 0,63)	(0,08; 0,65)	(-0,14; -0,02)	0,0025	
					0,0052	0,0054	0,0024		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-276: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
ECOG PS									
									0,2431

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	1 (0,8%)	55	5 (9,1%)	0,08	0,09	-0,08	0,0051	
					(0,01; 0,73)	(0,01; 0,76)	(-0,16; -0,00)		
					0,025	0,0269	0,0052		
1	93	4 (4,3%)	54	6 (11,1%)	0,36	0,39	-0,07	0,1139	
					(0,10; 1,34)	(0,11; 1,31)	(-0,16; 0,03)		
					0,1268	0,1273	0,1152		
RET M918T Mutationsstatus									
									0,3182
Positiv	80	1 (1,3%)	45	6 (13,3%)	0,08	0,09	-0,12	0,0048	
					(0,01; 0,71)	(0,01; 0,75)	(-0,22; -0,02)		
					0,0229	0,0261	0,005		
Negativ	75	3 (4,0%)	32	2 (6,3%)	0,63	0,64	-0,02	0,6136	
					(0,10; 3,93)	(0,11; 3,65)	(-0,12; 0,07)		
					0,6165	0,6153	0,6153		
Unbekannt	59	1 (1,7%)	32	3 (9,4%)	0,17	0,18	-0,08	0,0879	
					(0,02; 1,67)	(0,02; 1,67)	(-0,18; 0,03)		
					0,1279	0,1314	0,0897		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34dysp.pdf

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, RET: Rearranged During Transfection, tx: Behandlung.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-277: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Dyspnoe

	Cabozantinib (N=214)		**Placebo (N=109)**						
	n	**Ereignisse (%)**	**n**	**Ereigniss(%)**	**Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]**	**Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]**	**Risiko-differenz (95% KI) p-Wert**	**p-Wert [2] nicht stratifiziert**	**p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,1995
Ja	169	4 (2,4%)	10	3 (30,0%)	0,06	0,08	-0,28	<0,0001	
					(0,01; 0,30)	(0,02; 0,31)	(-0,56; 0,01)		
					0,0008	0,0002	<0,0001		
Nein	45	1 (2,2%)	99	8 (8,1%)	0,26	0,28	-0,06	0,1782	
					(0,03; 2,13)	(0,04; 2,13)	(-0,13; 0,01)		
					0,2089	0,2168	0,1798		
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,0141
Keine	45	1	99	8	0,26	0,28	-0,06	0,1782	
		(2,2%)		(8,1%)	(0,03; 2,13)	(0,04; 2,13)	(-0,13; 0,01)		
					0,2089	0,2168	0,1798		
Eine	79	3	9	2	0,14	0,17	-0,18	0,0237	

	Cabozantinib (N=214)		**Placebo (N=109)**						
	n	**Ereignisse (%)**	**n**	**Ereigniss(%)**	**Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]**	**Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]**	**Risiko-differenz (95% KI) p-Wert**	**p-Wert [2] nicht stratifiziert**	**p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
		(3,8%)		(22,2%)	(0,02; 0,97)	(0,03; 0,89)	(-0,46; 0,09)		
					0,0466	0,036	0,0245		
Zwei	90	1	1	1	0,01	0,01	-0,99	<0,0001	
		(1,1%)		(100,0%)	(0,00; 0,20)	(0,00; 0,08)	(-1,00; -0,97)		
					1	<0,0001	<0,0001		
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,1503
Keine	45	1	99	8	0,26	0,28	-0,06	0,1782	
		-2,20%		-8,10%	(0,03; 2,13)	(0,04; 2,13)	(-0,13; 0,01)		
					0,2089	0,2168	0,1798		
< 21 Tage	21	0	2	0	NE	NE	NE	NE	
		0%		0,00%	(NE; NE)	(NE; NE)	(NE; NE)		
					NE	NE	NE		
21 Tage	148	4	8	3	0,05	0,07	-0,35	<0,0001	
		-2,70%		-37,50%	(0,01; 0,26)	(0,02; 0,27)	(-0,68; -0,01)		
					0,0005	<0,0001	<0,0001		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq, [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung.

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-278: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	11	n. b.	<0,0001	0,13	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)		(10,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,04;0,39)	
							0,0001	0,12	
								(0,04;0,40)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_53.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-279: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
0	121	1	n. b.	55	5	n. b.	0,0008	0,06	0,316
		(0,8%)	(n. b.;n. b.)		(9,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,01;0,53)	
>1	93	4	n. b.	54	6	n. b.	0,0082	0,19	
		(4,3%)	(582,0;n. b.)		(11,1%)	(254,0;n. b.)		(0,05;0,73)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,244
Positiv	80	1	n. b.	45	6	n. b.	0,0001	0,04	
		(1,3%)	(n. b.;n. b.)		(13,3%)	(188,0;n. b.)		(0,00;0,37)	
Negativ	75	3	n. b.	32	2	n. b.	0,3377	0,43	
		(4,0%)	(582,0;n. b.)		(6,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,07;2,57)	
Unbekannt	59	1	n. b.	32	3	n. b.	0,0830	0,17	
		(1,7%)	(n. b.;n. b.)		(9,4%)	(n. b.;n. b.)		(0,02;1,65)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_53.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-280: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	11	n. b.	<0,0001	0,13	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)		(10,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,04;0,39)	
							0,0001	0,12	
								(0,04;0,40)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,202
Ja	169	4	n. b.	10	3	254,0	<0,0001	0,03	
		(2,4%)	(n. b.;n. b.)		(30,0%)	(126,0;n. b.)		(0,01;0,17)	
Nein	45	1	n. b.	99	8	n. b.	0,1907	0,27	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)		(8,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,03;2,19)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,215
Keine	45	1	n. b.	99	8	n. b.	0,1907	0,27	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)		(8,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,03;2,19)	
Eine	79	3	n. b.	9	2	176,0	0,0002	0,06	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(3,8%)	(582,0;n. b.)		(22,2%)	(126,0;n. b.)		(0,01;0,44)	
Zwei	90	1	n. b.	1	1	254,0	<0,0001	0,02	
		(1,1%)	(n. b.;n. b.)		(100,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,00;0,28)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,447
Keine	45	1	n. b.	99	8	n. b.	0,1907	0,27	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)		(8,1%)	(n. b.;n. b.)		(0,03;2,19)	
<21 Tage	21	0	n. b.	2	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
≥21 Tage	148	4 (2,7%)	n. b. (n. b.;n. b.)	8	3 (37,5%)	254,0 (126,0;n. b.)	<0,0001	0,04 (0,01;0,18)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_53.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Pneumonien

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-281: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Pneumonien (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	7	109	3	1,19	1,19	0,01	0,7991	
		-3,30%		-2,80%	(0,30; 4,71)	(0,31; 4,51)	(-0,03; 0,04)	0,7939	
					0,7994	0,7995	0,7994		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saepneu.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-282: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	7	n. b.	109	3	n. b.	0,5135	0,63	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,16;2,54)	
							0,2690	0,43	
								(0,09;1,98)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_45.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-283: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	7	n. b.	109	3	n. b.	0,5135	0,63	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,16;2,54)	
							0,2690	0,43	
								(0,09;1,98)	
ECOG-PS									
									0,530
0	121	3	n. b.	55	2	n. b.	0,3761	0,45	
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)		(3,6%)	(n. b.;n. b.)		(0,07;2,75)	
≥1	93	4	n. b.	54	1	n. b.	0,9736	1,04	
		(4,3%)	(n. b.;n. b.)		(1,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,10;10,33)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,883
Positiv	80	2	n. b.	45	2	n. b.	0,2001	0,27	
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)		(4,4%)	(265,0;n. b.)		(0,03;2,20)	
Negativ	75	3	n. b.	32	0	n. b.	0,3355	142E5	
		(4,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Unbekannt	59	2	n. b.	32	1	n. b.	0,3394	0,32	
		(3,4%)	(n. b.;n. b.)		(3,1%)	(150,0;n. b.)		(0,03;3,73)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_45.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-284: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	7	n. b.	109	3	n. b.	0,5135	0,63	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)		(2,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,16;2,54)	
							0,2690	0,43	
								(0,09;1,98)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,175
Ja	169	5	n. b.	10	1	n. b.	0,1529	0,24	
		(3,0%)	(n. b.;n. b.)		(10,0%)	(265,0;n. b.)		(0,03;2,04)	
Nein	45	2	n. b.	99	2	n. b.	0,5062	1,94	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,27;14,14)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									0,364
Keine	45	2	n. b.	99	2	n. b.	0,5062	1,94	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,27;14,14)	
Eine	79	2	n. b.	9	1	n. b.	0,1478	0,20	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)		(11,1%)	(265,0;n. b.)		(0,02;2,23)	
Zwei	90	3	n. b.	1	0	n. b.	0,8455	457E3	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									0,343
Keine	45	2	n. b.	99	2	n. b.	0,5062	1,94	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,27;14,14)	
<21 Tage	21	1	n. b.	2	0	n. b.	0,8026	36E5	
		(4,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥21 Tage	148	4	n. b.	8	1	n. b.	0,1011	0,19	
		(2,7%)	(n. b.;n. b.)		(12,5%)	(265,0;n. b.)		(0,02;1,74)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_45.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Hypokalzämie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-285: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	6	109	0	6,83	6,65	0,03	0,0776	
		-2,80%		0,00%	(0,38; 122,32)	(0,38; 116,98)	(0,01; 0,05)	0,0784	
					0,9472	NE	0,0781		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saehyca.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-286: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	6	n. b.	109	0	n. b.	0,0819	174E5	
		(2,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0805	175E5	
								(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_46.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-287: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									1,000
0	121	4	n. b.	55	0	n. b.	0,1728	166E5	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
>1	93	2	n. b.	54	0	n. b.	0,2898	186E5	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	4(5,0%)	n. b.	45	0	n. b.	0,1296	189E5	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	0	n. b.	32	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
Unbekannt	59	2(3,4%)	n. b.	32	0	n. b.	0,3129	175E5	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_46.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-288: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	6	n. b.	109	0	n. b.	0,0819	174E5	
		(2,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0805	175E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									1,000
Ja	169	3	n. b.	10	0	n. b.	0,6807	131E4	
		(1,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	3	n. b.	99	0	n. b.	0,0084	101E6	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	3	n. b.	99	0	n. b.	0,0084	101E6	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Eine	79	2	n. b.	9	0	n. b.	0,6397	386E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	1	n. b.	1	0	n. b.	0,9156	45E4	
		(1,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	3	n. b.	99	0	n. b.	0,0084	101E6	
		(6,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
<21 Tage	21	0	n. b.	2	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
≥ 21 Tage	148	3	n. b.	8	0	n. b.	0,6855	131E4	
		(2,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_46.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Schleimhautentzündung

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-289: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Schleimhautentzündung (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	6	109	0	6,83	6,65	0,03	0,0776	
		-2,80%		0,00%	(0,38; 122,32)	(0,38; 116,98)	(0,01; 0,05)	0,0784	
					0,9472	NE	0,0781		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saemuci.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-290: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	6	n. b.	109	0	n. b.	0,0881	171E5	
		(2,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0869	172E5	
								(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_47.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-291: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									1,000
0	121	4	n. b.	55	0	n. b.	0,1803	164E5	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
>1	93	2	n. b.	54	0	n. b.	0,2917	185E5	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	1	n. b.	45	0	n. b.	0,5042	163E5	
		(1,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	4	n. b.	32	0	n. b.	0,2005	156E5	
		(5,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	1	n. b.	32	0	n. b.	0,4615	182E5	
		(1,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_47.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-292: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	6	n. b.	109	0	n. b.	0,0881	171E5	
		(2,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,0869	172E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									1,000
Ja	169	5	n. b.	10	0	n. b.	0,5966	131E4	
		(3,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	1	n. b.	99	0	n. b.	0,1351	948E5	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	1	n. b.	99	0	n. b.	0,1351	948E5	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Eine	79	3	n. b.	9	0	n. b.	0,5664	386E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(3,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	2	n. b.	1	0	n. b.	0,8775	451E3	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	1	n. b.	99	0	n. b.	0,1351	948E5	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
<21 Tage	21	1	n. b.	2	0	n. b.	0,8137	356E4	
		(4,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥ 21 Tage	148	4	n. b.	8	0	n. b.	0,6403	131E4	
		(2,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_47.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Dysphagie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-293: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Dysphagie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	5	109	2	1,28	1,27	0,01	0,7697	214
		(2,3%)		(1,8%)	(0,24; 6,71)	(0,25; 6,46)	(-0,03; 0,04)	0,7801	
					0,7703	0,7705	0,7701		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saedys.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-294: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	2	n. b.	0,9379	0,94	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)		(1,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,18;4,92)	
							0,9870	1,01	
								(0,19;5,30)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_48.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-295: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,994
0	121	3	n. b.	55	0	n. b.	0,3025	15E6	
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
>1	93	2	n. b.	54	2	n. b.	0,3526	0,40	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)		(3,7%)	(n. b.;n. b.)		(0,05;2,94)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									0,905
Positiv	80	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	1(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5665	0,45(0,03;7,26)	
Negativ	75	3(4,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9428	1,09(0,11;10,55)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7103	109E5(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_48.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-296: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	2	n. b.	0,9379	0,94	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)		(1,8%)	(n. b.;n. b.)		(0,18;4,92)	
							0,9870	1,01	
								(0,19;5,30)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,994
Ja	169	3	n. b.	10	0	n. b.	0,7091	129E4	
		(1,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	2	n. b.	99	2	n. b.	0,3140	2,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,37;18,74)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	2	n. b.	0,3140	2,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,37;18,74)	
Eine	79	2	n. b.	9	0	n. b.	0,7031	366E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	1	n. b.	1	0	n. b.	0,9115	451E3	
		(1,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	2	n. b.	0,3140	2,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(2,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,37;18,74)	
<21 Tage	21	0	n. b.	2	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
≥ 21 Tage	148	3	n. b.	8	0	n. b.	0,7018	13E5	
		(2,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_48.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Dehydratation

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-297: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Dehydratation (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	**Ereignisse (%)**	**n**	**Ereignisse(%)**	**Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]**	**Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]**	**Risiko-differenz (95% KI) p-Wert**	**p-Wert [2] nicht stratifiziert**	**p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt									
									NE
	214	5 (2,3%)	109	1 (0,9%)	2,58	2,55	0,01	0,3718	
					(0,30; 22,39)	(0,30; 21,53)	(-0,01; 0,04)	0,3905	
					0,389	0,3907	0,3725		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saedhy.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-298: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	1	n. b.	0,4917	2,10	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,24;18,32)	
							0,5662	1,88	
								(0,21;16,83)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_49.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-299: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,995
0	121	1	n. b.	55	0	n. b.	0,4932	167E5	
		(0,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥1	93	4	n. b.	54	1	n. b.	0,5890	1,82	
		(4,3%)	(550,0;n. b.)		(1,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,20;16,61)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	1	n. b.	45	1	n. b.	0,6341	0,52	
		(1,3%)	(n. b.;n. b.)		(2,2%)	(n. b.;n. b.)		(0,03;8,27)	
Negativ	75	3	n. b.	32	0	n. b.	0,3068	146E5	
		(4,0%)	(550,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	1	n. b.	32	0	n. b.	0,4878	17E6	
		(1,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_49.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-300: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	1	n. b.	0,4917	2,10	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)		(0,9%)	(n. b.;n. b.)		(0,24;18,32)	
							0,5662	1,88	
								(0,21;16,83)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,996
Ja	169	3	n. b.	10	0	n. b.	0,7404	131E4	
		(1,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	2	n. b.	99	1(1,0%)	n. b.	0,1109	5,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,51;62,15)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	1	n. b.	0,1109	5,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)		(1,0%)	(n. b.;n. b.)		(0,51;62,15)	
Eine	79	1	n. b.	9	0	n. b.	n. b.	n. b.	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(1,3%)	(550,0;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
Zwei	90	2	n. b.	1	0	n. b.	0,8808	45E4	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	1(1,0%)	n. b.	0,1109	5,64	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,51;62,15)	
<21 Tage	21	0	n. b.	2	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
≥ 21 Tage	148	3	n. b.	8	0	n. b.	0,7406	131E4	
		(2,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_49.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Hypertonie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-301: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	5	109	0	5,75	5,63	0,02	0,1078	
		(2,3%)		(0,0%)	(0,32; 104,94)	(0,31; 100,85)	(0,00; 0,04)	0,1082	
					0,9518	NE	0,1083		

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saeht.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-302: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	0	n. b.	0,1136	174E5	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,1115	175E5	
								(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_50.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-303: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									0,998
0	121	5	n. b.	55	0	n. b.	0,1280	166E5	
		(4,1%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥1	93	0	n. b.	54	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	4	n. b.	45	0	n. b.	0,1324	187E5	
		(5,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	0	n. b.	32	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
Unbekannt	59	1	n. b.	32	0	n. b.	0,4715	177E5	
		(1,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_50.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-304: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	0	n. b.	0,1136	174E5	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,1115	175E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									1,000
Ja	169	3	n. b.	10	0	n. b.	0,6870	131E4	
		(1,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	2	n. b.	99	0	n. b.	0,0254	122E6	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	0	n. b.	0,0254	122E6	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Eine	79	1	n. b.	9	0	n. b.	0,7503	381E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(1,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	2	n. b.	1	0	n. b.	0,8808	45E4	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	2	n. b.	99	0	n. b.	0,0254	122E6	
		(4,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
<21 Tage	21	1	n. b.	2	0	n. b.	0,8273	352E4	
		(4,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
≥ 21 Tage	148	2	n. b.	8	0	n. b.	0,7410	131E4	
		(1,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_50.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Auftreten von mindestens einem SUE Lungenembolie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-305: Ergebnisse für das Auftreten von mindestens einem SUE Lungenembolie (SP)

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	5 (2,3%)	109	0 (0,0%)	5,75 (0,32; 104,94) 0,9518	5,63 (0,31; 100,85) NE	0,02 (0,00; 0,04) 0,1083	0,1078 0,1049	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, und p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saepe.pdf
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, NE: nicht berechnet, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie

Analysen der Safety Population

Tabelle 4-306: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	0	n. b.	0,1590	156E5	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,1307	168E5	
								(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_51.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-307: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie (SP)

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
ECOG-PS									
									1,000
0	121	3	n. b.	55	0	n. b.	0,2762	155E5	
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
>1	93	2	n. b.	54	0	n. b.	0,3820	154E5	
		(2,2%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
									1,000
Positiv	80	3	n. b.	45	0	n. b.	0,2369	169E5	
		(3,8%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Negativ	75	1	n. b.	32	0	n. b.	0,6310	124E5	
		(1,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Unbekannt	59	1	n. b.	32	0	n. b.	0,4747	176E5	
		(1,7%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert ist nicht stratifiziert. Quelle: t_survive_saf_sobi_51.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-308: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5	n. b.	109	0	n. b.	0,1590	156E5	
		(2,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
							0,1307	168E5	
								(0,00;)	
Patienten mit Dosisreduzierung									
									0,999
Ja	169	5	n. b.	10	0	n. b.	0,5995	131E4	
		(3,0%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Nein	45	0	n. b.	99	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
Patienten mit Anzahl der Dosisreduzierung(en)									
									1,000
Keine	45	0	n. b.	99	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
Eine	79	2	n. b.	9	0	n. b.	0,6520	382E4	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI)	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR (95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
		(2,5%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Zwei	90	3	n. b.	1	0	n. b.	0,8494	451E3	
		(3,3%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	
Patienten mit Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung									
									1,000
Keine	45	0	n. b.	99	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
<21 Tage	21	0	n. b.	2	0	n. b.	n. b.	n. b.	
			(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)			
≥ 21 Tage	148	5	n. b.	8	0	n. b.	0,6046	131E4	
		(3,4%)	(n. b.;n. b.)			(n. b.;n. b.)		(0,00;)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_51.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

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

In die Bewertung wurde nur die Studie XL 184-301 eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Im Folgenden werden die signifikanten und nichtsignifikanten Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. In den Forestplots sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wie auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Folgende Subgruppen wurden a priori festgelegt:

- Alter (≤45, >45- ≤65, >65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, nicht-Kaukasier)
- ECOG-PS (0, ≥1)
- Vorausgegangene Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie (ja, nein, unbekannt)
- Geographische Region (Europa, Nordamerika, restliche Welt)
- RET-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt)
- Anzahl der vorangegangenen Antikrebsregime (0, 1, ≥2)
- Vorangegangene Radiotherapie (ja, nein)
- Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC (ausschließlich Knochen, Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes, keine Knochenmetastasen)
- MTC-Unterform (hereditär, sporadisch, unbekannt/nein)
- RET-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt)
- RET-M918T-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt)

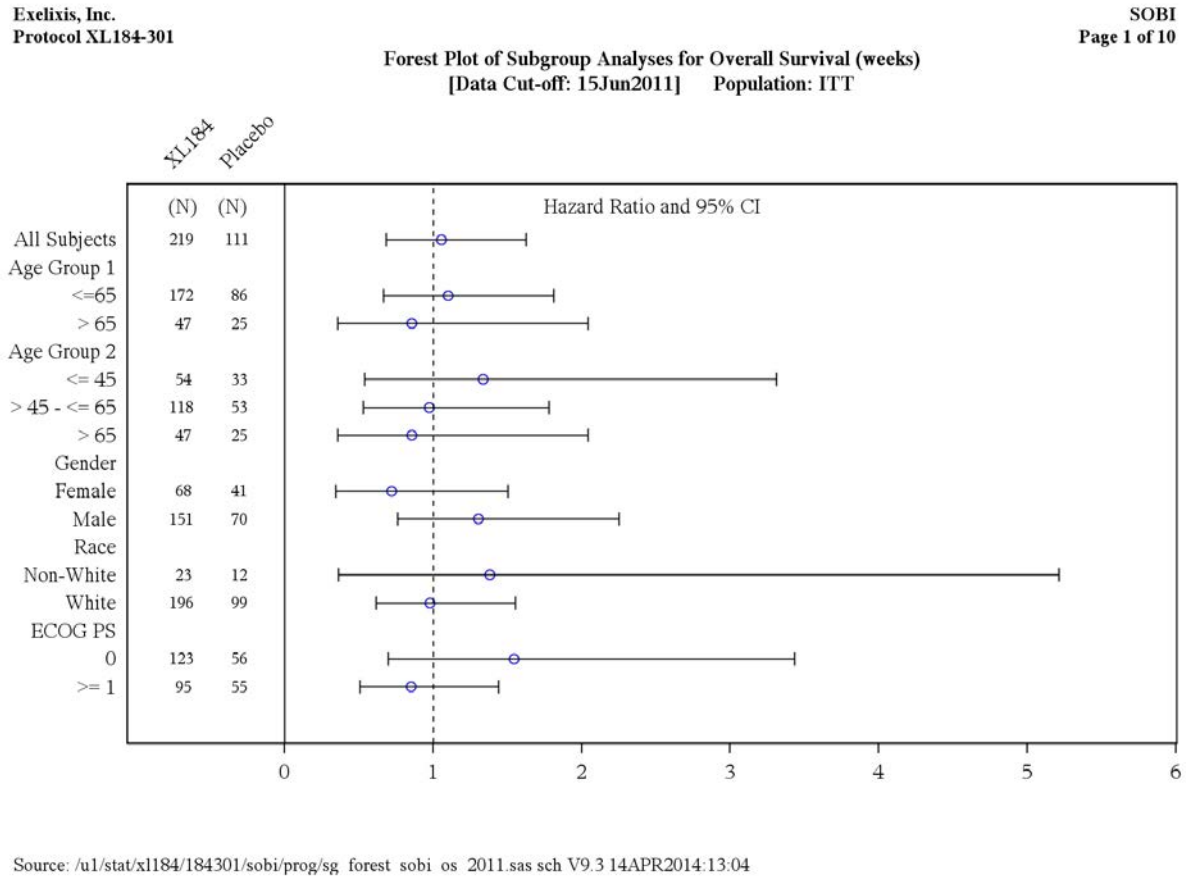


Abbildung 4-5: Forestplot (1/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011

Quelle: sg_forest_sobi_os_2011

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

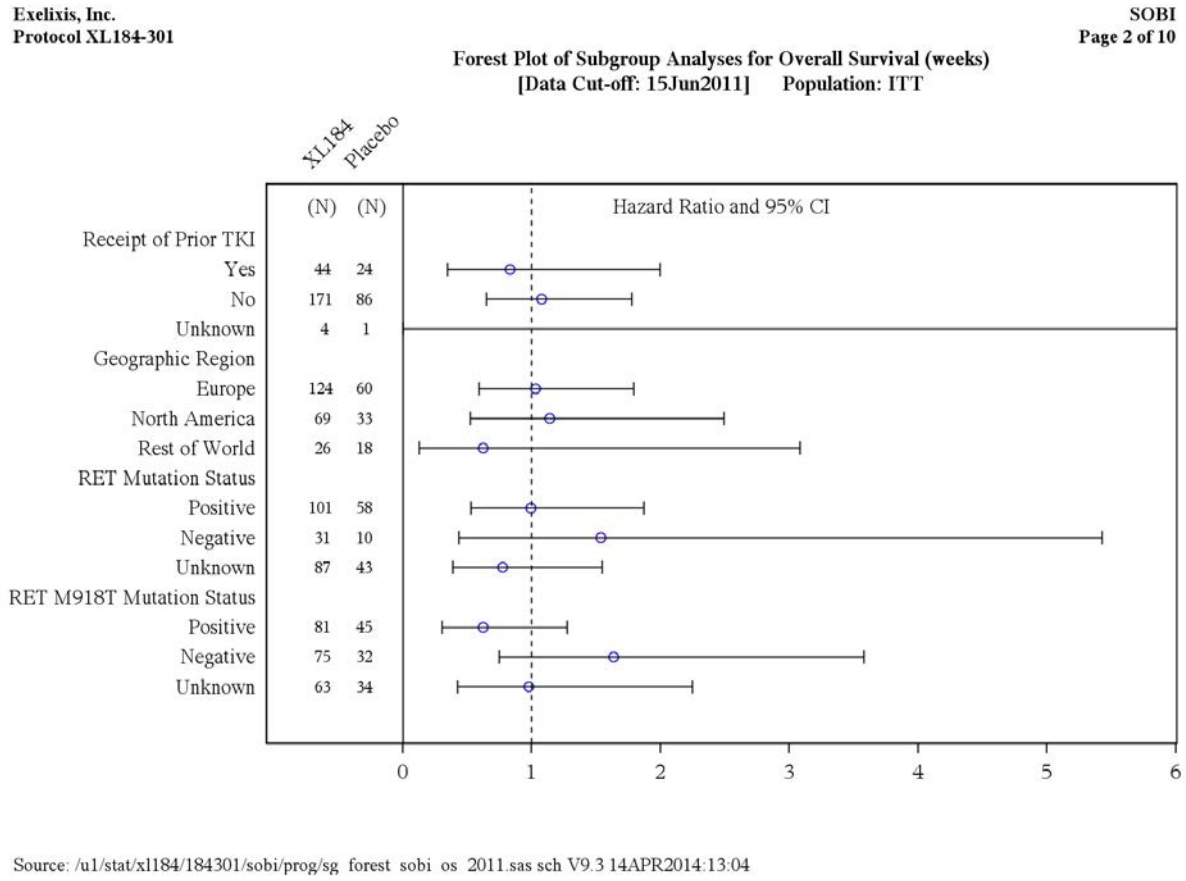


Abbildung 4-6: Forestplot (2/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011

Quelle: sg_forest_sobi_os_2011

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt. RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

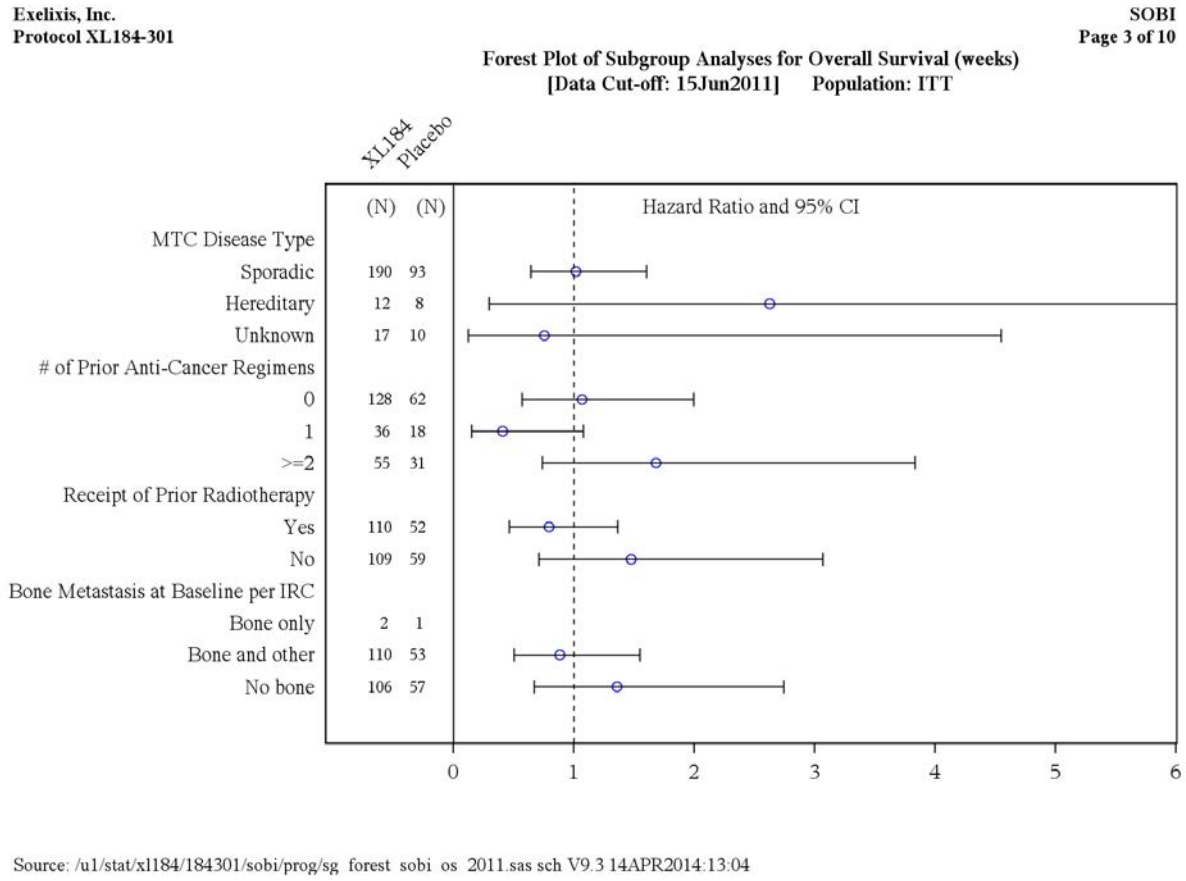
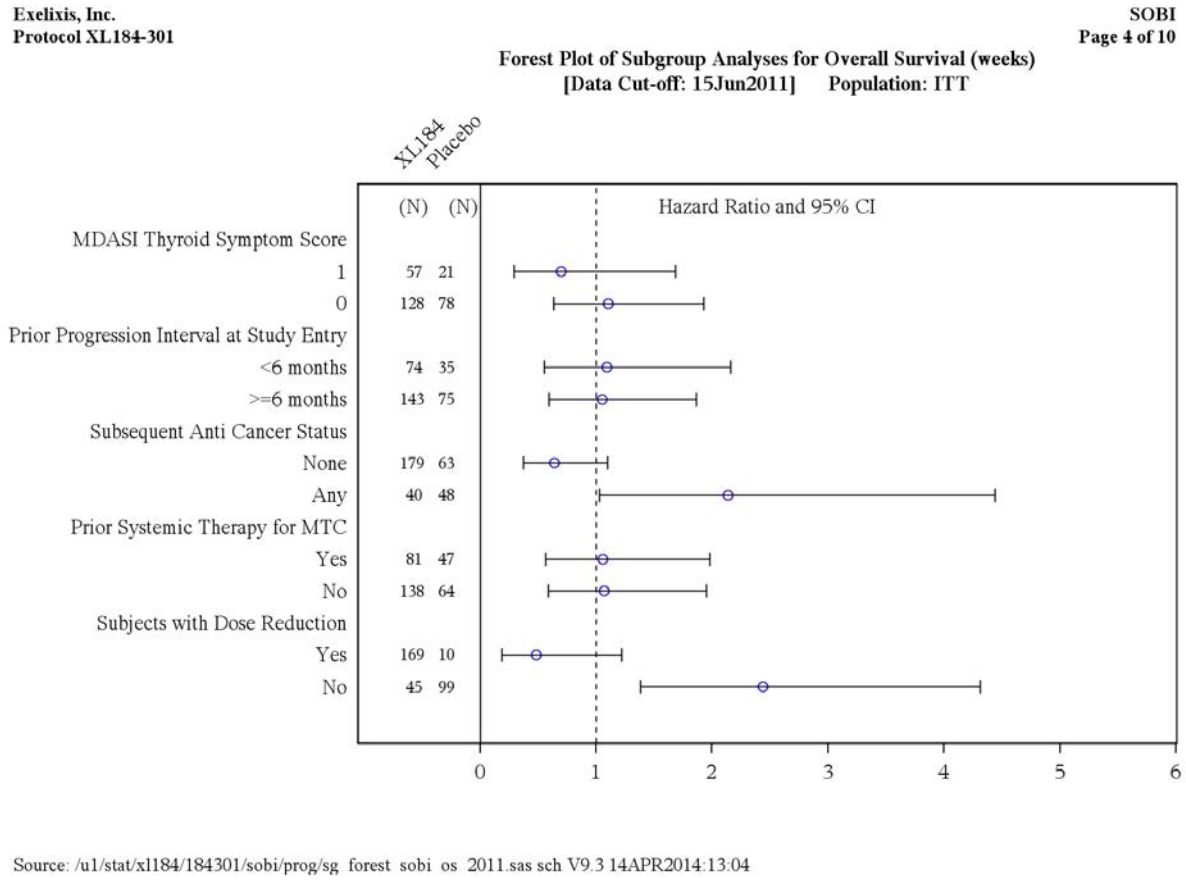


Abbildung 4-7: Forestplot (3/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011

Quelle: sg_forest_sobi_os_2011

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.



Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg_forest_sobi_os_2011.sas sch V9.3 14APR2014:13:04

Abbildung 4-8: Forestplot (4/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011

Quelle: sg_forest_sobi_os_2011

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

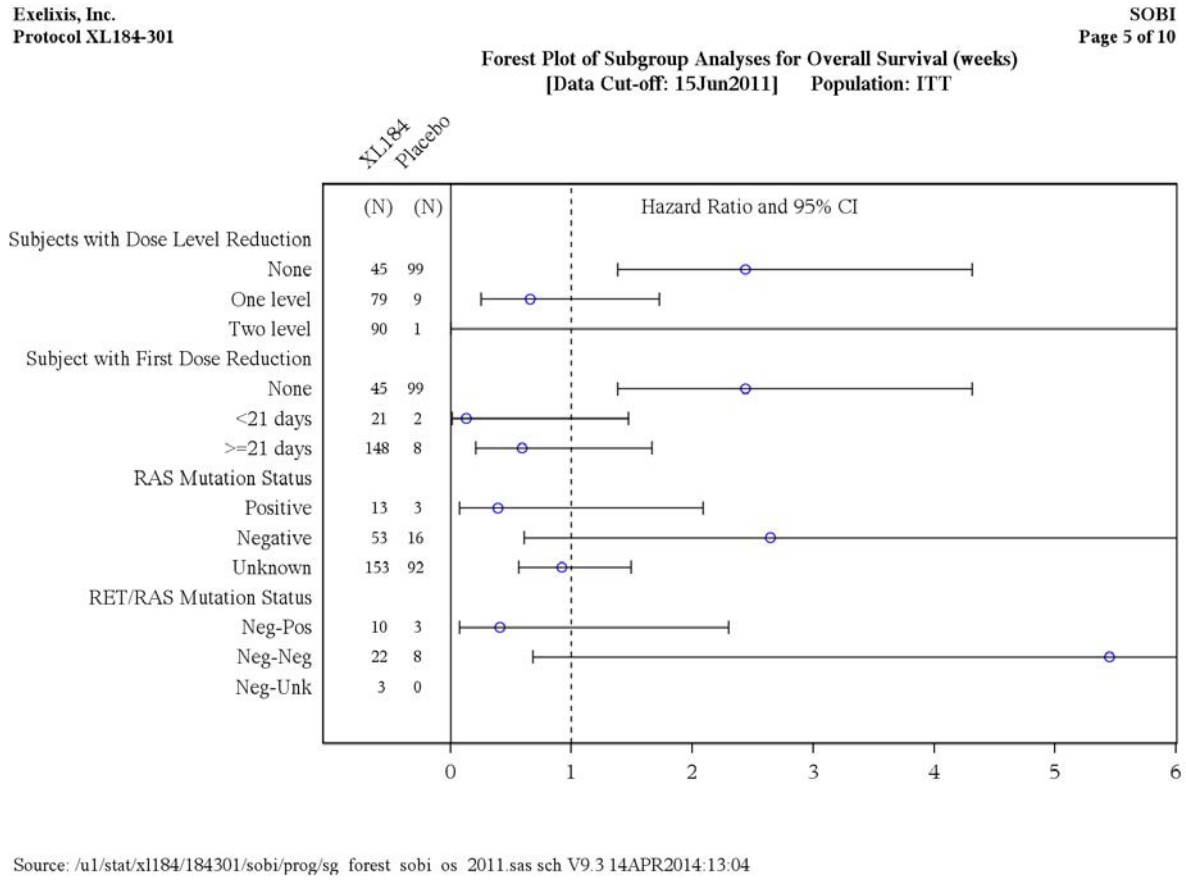


Abbildung 4-9: Forestplot (5/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011

Quelle: sg_forest_sobi_os_2011

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-309: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2011 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	172	52(30,2%)	91,9(69,1;124,0)	86	22(25,6%)	n. b.(88,4;n. b.)	0,7110	1,10(0,67;1,81)	0,730
> 65	47	14(29,8%)	n. b.(59,9;n. b.)	25	8(32,0%)	75,7(45,1;n. b.)	0,7240	0,86(0,36;2,04)	
Altersgruppe 2									
≤ 45	54	15(27,8%)	124,0(59,1;n. b.)	33	7(21,2%)	n. b.(62,3;n. b.)	0,5320	1,33(0,54;3,31)	0,859
45 - 65	118	37(31,4%)	91,9(67,0;123,4)	53	15(28,3%)	n. b.(49,0;n. b.)	0,9314	0,97(0,53;1,78)	
> 65	47	14(29,8%)	n. b.(59,9;n. b.)	25	8(32,0%)	75,7(45,1;n. b.)	0,7240	0,86(0,36;2,04)	
Geschlecht									
Frauen	68	18(26,5%)	90,4(69,1;n. b.)	41	12(29,3%)	n. b.(41,1;n. b.)	0,3810	0,72(0,35;1,50)	0,643
Männer	151	48(31,8%)	91,9(61,4;123,4)	70	18(25,7%)	n. b.(62,3;n. b.)	0,3321	1,31(0,76;2,25)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	23	11(47,8%)	54,6(33,9;69,1)	12	3(25,0%)	52,4(16,6;n. b.)	0,6320	1,38(0,37;5,21)	0,321
Kaukasisch	196	55(28,1%)	99,6(87,0;124,0)	99	27(27,3%)	n. b.(62,3;n. b.)	0,9304	0,98(0,62;1,55)	
ECOG-PS									
0	123	25(20,3%)	124,0(91,9;n. b.)	56	8(14,3%)	n. b.(88,4;n. b.)	0,2797	1,55(0,70;3,43)	0,104
≥1	95	41(43,2%)	67,0(47,7;123,4)	55	22(40,0%)	61,7(41,1;n. b.)	0,5542	0,85(0,51;1,44)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	14(31,8%)	87,0(55,7;123,4)	24	8(33,3%)	62,3(34,0;n. b.)	0,6825	0,83(0,35;2,00)	0,346

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	171	50(29,2%)	99,6(72,1;n. b.)	86	22(25,6%)	n. b.(75,7;n. b.)	0,7792	1,07(0,65;1,78)	
Unbekannt	4	2(50,0%)	59,7(9,6;59,7)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5637	385E5(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	124	42(33,9%)	87,0(59,7;n. b.)	60	18(30,0%)	75,7(52,4;n. b.)	0,9098	1,03(0,59;1,79)	0,647
Nordamerika	69	21(30,4%)	123,4(72,1;n. b.)	33	9(27,3%)	n. b.(45,1;n. b.)	0,7417	1,14(0,52;2,49)	
Restliche Welt	26	3(11,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	3(16,7%)	n. b.(27,1;n. b.)	0,5572	0,62(0,13;3,08)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	107	27(25,2%)	124,0(90,4;n. b.)	62	16(25,8%)	n. b.(75,7;n. b.)	0,8261	0,93(0,50;1,73)	0,220
Negativ	35	13(37,1%)	64,9(46,7;n. b.)	11	3(27,3%)	n. b.(10,6;n. b.)	0,4787	1,57(0,44;5,56)	
Unbekannt	77	26(33,8%)	69,1(49,6;123,4)	38	11(28,9%)	52,4(27,1;n. b.)	0,6000	0,83(0,40;1,69)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	81	17(21,0%)	124,0(90,4;n. b.)	45	14(31,1%)	88,4(61,7;n. b.)	0,1900	0,62(0,30;1,27)	0,837
Negativ	75	30(40,0%)	67,0(46,7;123,4)	32	8(25,0%)	n. b.(36,3;n. b.)	0,2130	1,64(0,75;3,58)	
Unbekannt	63	19(30,2%)	69,1(54,6;n. b.)	34	8(23,5%)	n. b.(41,1;n. b.)	0,9588	0,98(0,43;2,24)	
MTC-Form									
Sporadisch	190	57(30,0%)	91,9(67,0;n. b.)	93	27(29,0%)	n. b.(61,7;n. b.)	0,9441	1,02(0,64;1,61)	0,308
Hereditär	12	5(41,7%)	87,0(44,1;124,0)	8	1(12,5%)	n. b.(34,0;n. b.)	0,3663	2,63(0,30;23,05)	
Unbekannt	17	4(23,5%)	123,4(72,1;123,4)	10	2(20,0%)	n. b.(1,9;n. b.)	0,7574	0,75(0,13;4,55)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	128	33(25,8%)	n. b.(72,1;n. b.)	62	14(22,6%)	n. b.(61,7;n. b.)	0,8372	1,07(0,57;2,00)	0,228

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	12(33,3%)	123,4(43,7;124,0)	18	8(44,4%)	49,9(27,1;75,7)	0,0617	0,41(0,15;1,08)	
≥2	55	21(38,2%)	69,1(55,7;91,9)	31	8(25,8%)	n. b.(62,3;n. b.)	0,2082	1,68(0,74;3,83)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	110	40(36,4%)	90,4(59,9;123,4)	52	20(38,5%)	62,3(41,1;n. b.)	0,4041	0,80(0,46;1,36)	0,394
Nein	109	26(23,9%)	124,0(87,0;n. b.)	59	10(16,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2922	1,48(0,71;3,07)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	1(100,0%)	45,1(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	0,697
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	110	39(35,5%)	87,0(55,7;123,4)	53	18(34,0%)	75,7(36,3;n. b.)	0,6637	0,88(0,50;1,55)	
Keine Knochenmetastasen	106	27(25,5%)	91,9(90,4;n. b.)	57	11(19,3%)	n. b.(88,4;n. b.)	0,3897	1,36(0,67;2,75)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	57	19(33,3%)	124,0(42,4;124,0)	21	7(33,3%)	n. b.(16,6;n. b.)	0,4249	0,70(0,29;1,69)	0,084
Niedrig	128	33(25,8%)	123,4(72,1;n. b.)	78	20(25,6%)	n. b.(75,7;n. b.)	0,7199	1,11(0,63;1,93)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	74	27(36,5%)	123,4(55,7;n. b.)	35	12(34,3%)	88,4(49,0;n. b.)	0,7944	1,09(0,55;2,16)	0,626
≥ 6 Monate	143	38(26,6%)	91,9(72,1;124,0)	75	17(22,7%)	n. b.(75,7;n. b.)	0,8654	1,05(0,59;1,86)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	81	29(35,8%)	91,9(58,4;124,0)	47	15(31,9%)	n. b.(47,7;n. b.)	0,8545	1,06(0,57;1,98)	0,881

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	138	37(26,8%)	99,6(72,1;n. b.)	64	15(23,4%)	n. b.(61,7;n. b.)	0,8233	1,07(0,59;1,95)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	5(38,5%)	67,0(16,9;n. b.)	3	2(66,7%)	10,6(5,6;n. b.)	0,2558	0,39(0,07;2,09)	0,374
Negativ	53	17(32,1%)	64,9(55,7;n. b.)	16	2(12,5%)	n. b.(49,9;n. b.)	0,1768	2,64(0,61;11,46)	
Unbekannt	153	44(28,8%)	123,4(90,4;124,0)	92	26(28,3%)	n. b.(62,3;n. b.)	0,7292	0,92(0,56;1,49)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	4(40,0%)	67,0(7,6;n. b.)	3	2(66,7%)	10,6(5,6;n. b.)	0,2955	0,41(0,07;2,30)	0,990
Neg-Neg	22	9(40,9%)	59,1(27,1;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(49,9;n. b.)	0,0737	5,45(0,68;43,53)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_OS_sobi.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

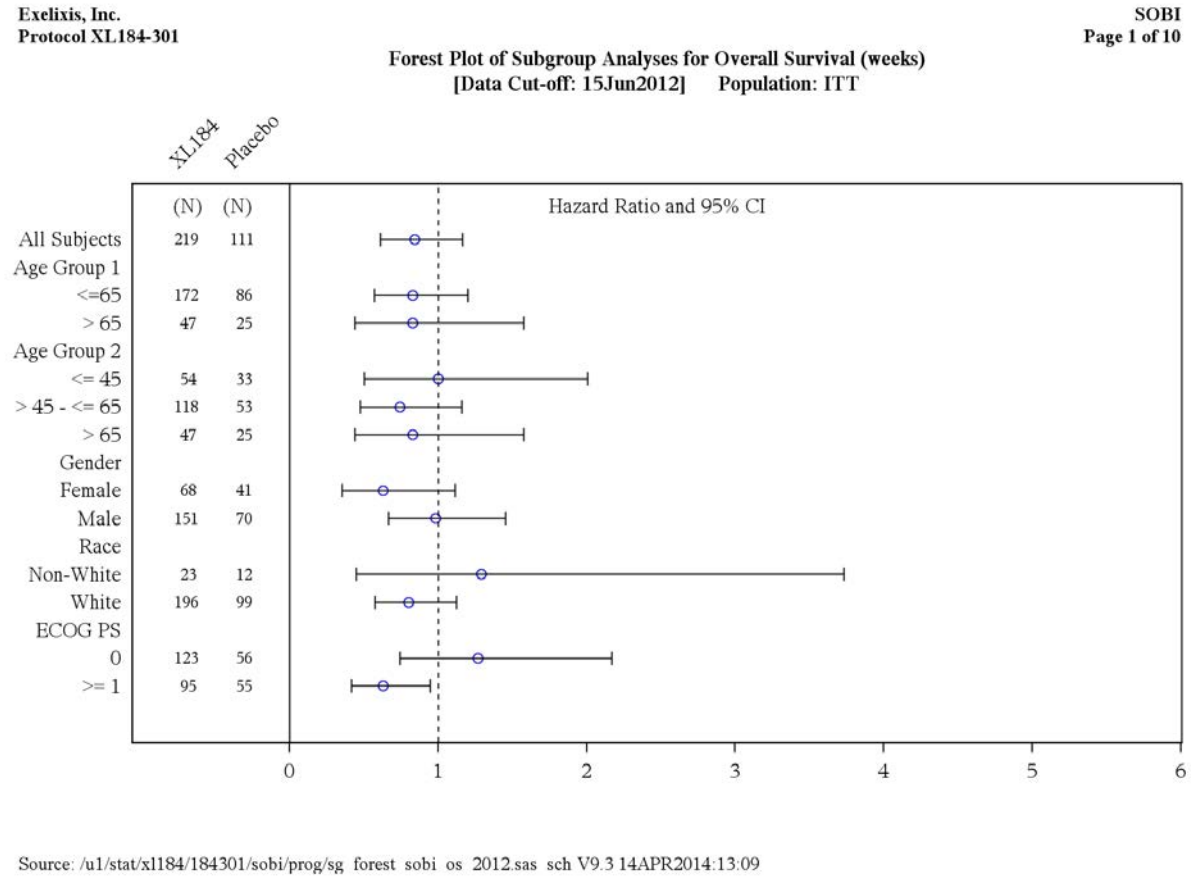


Abbildung 4-10: Forestplot (1/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012

Quelle: sg_forest_sobi_os_2012

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

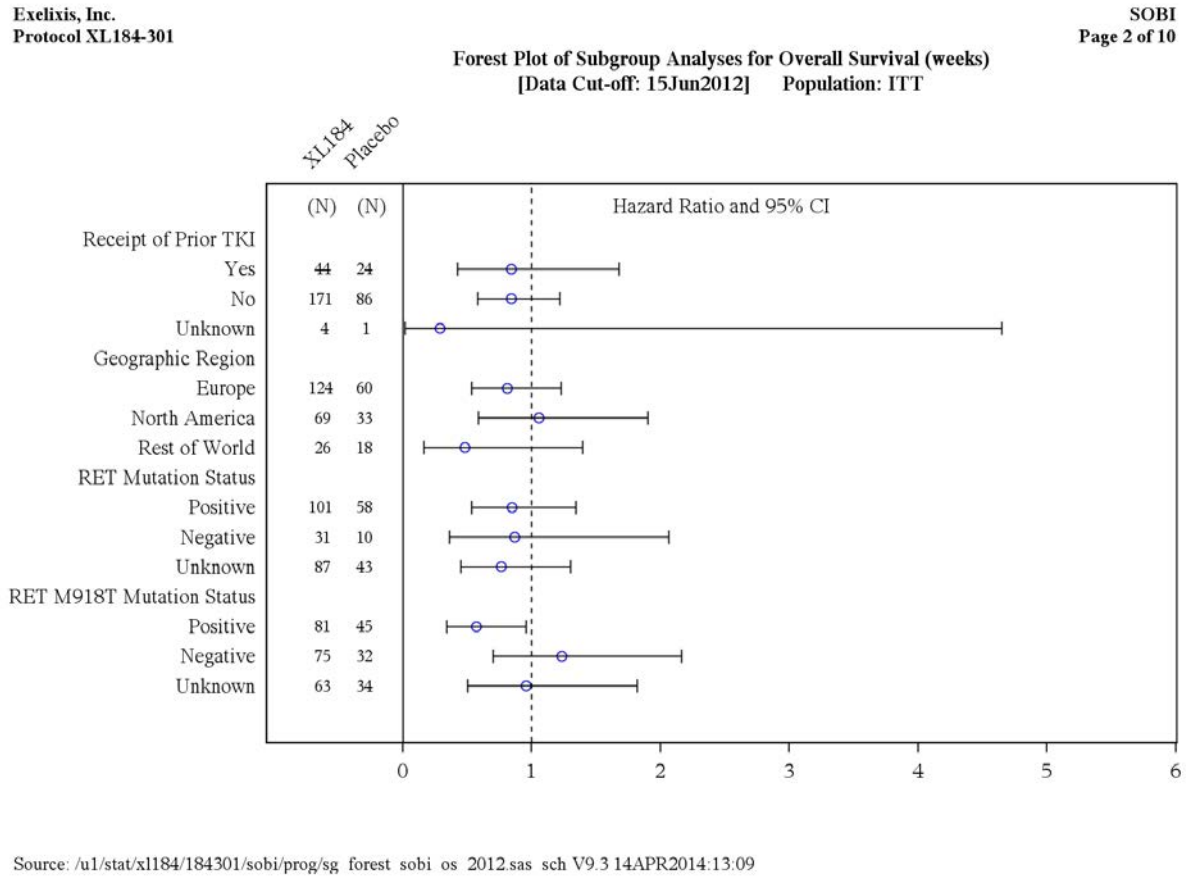


Abbildung 4-11: Forestplot (2/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012
Quelle: sg_forest_sobi_os_2012
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

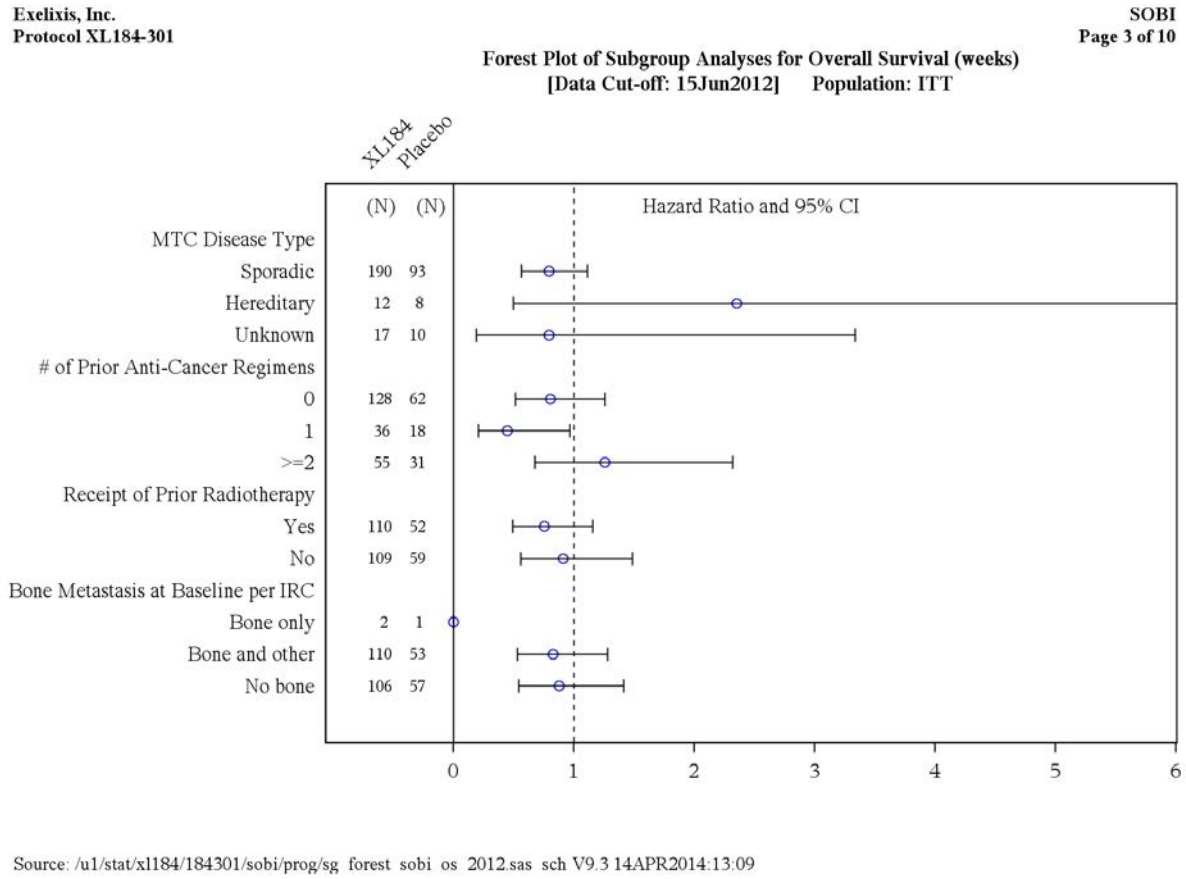


Abbildung 4-12: Forestplot (3/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012

Quelle: sg_forest_sobi_os_2012

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

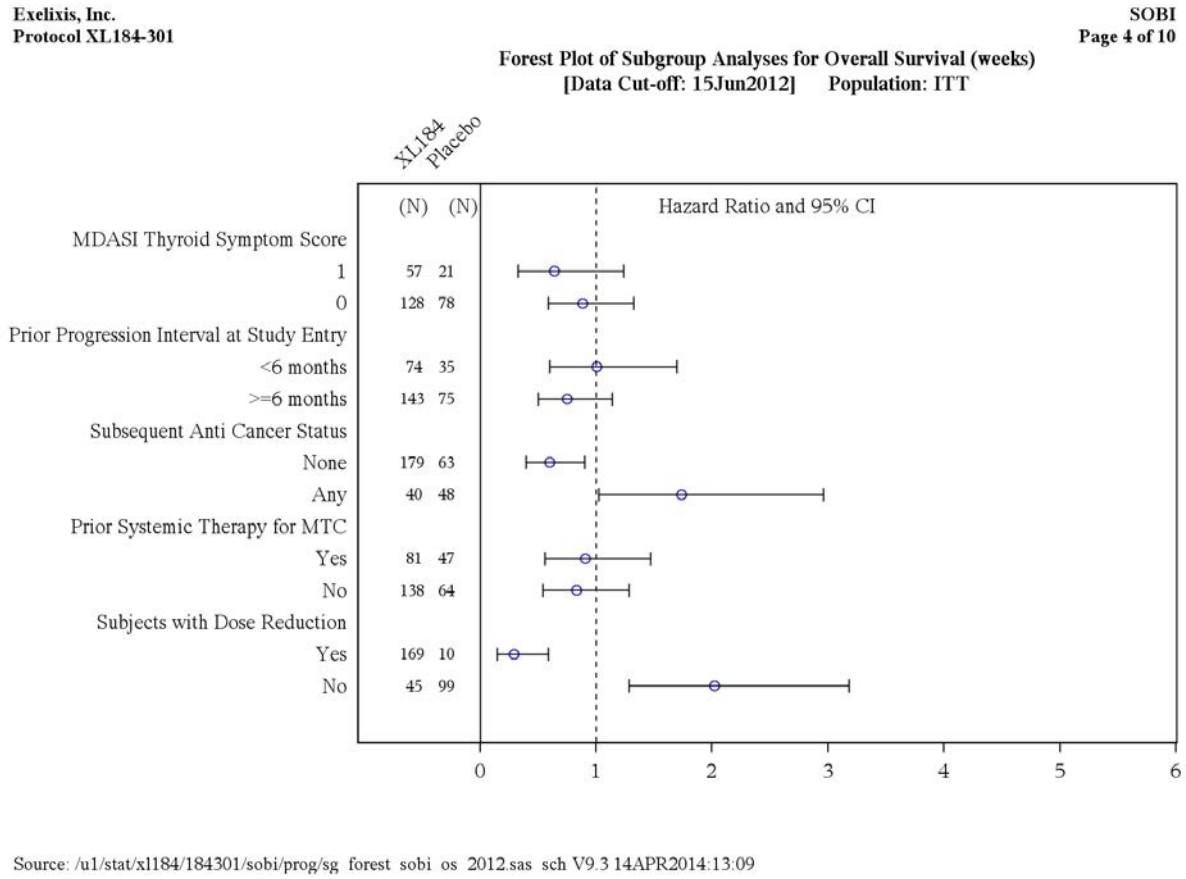


Abbildung 4-13: Forestplot (4/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012
Quelle: sg_forest_sobi_os_2012
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

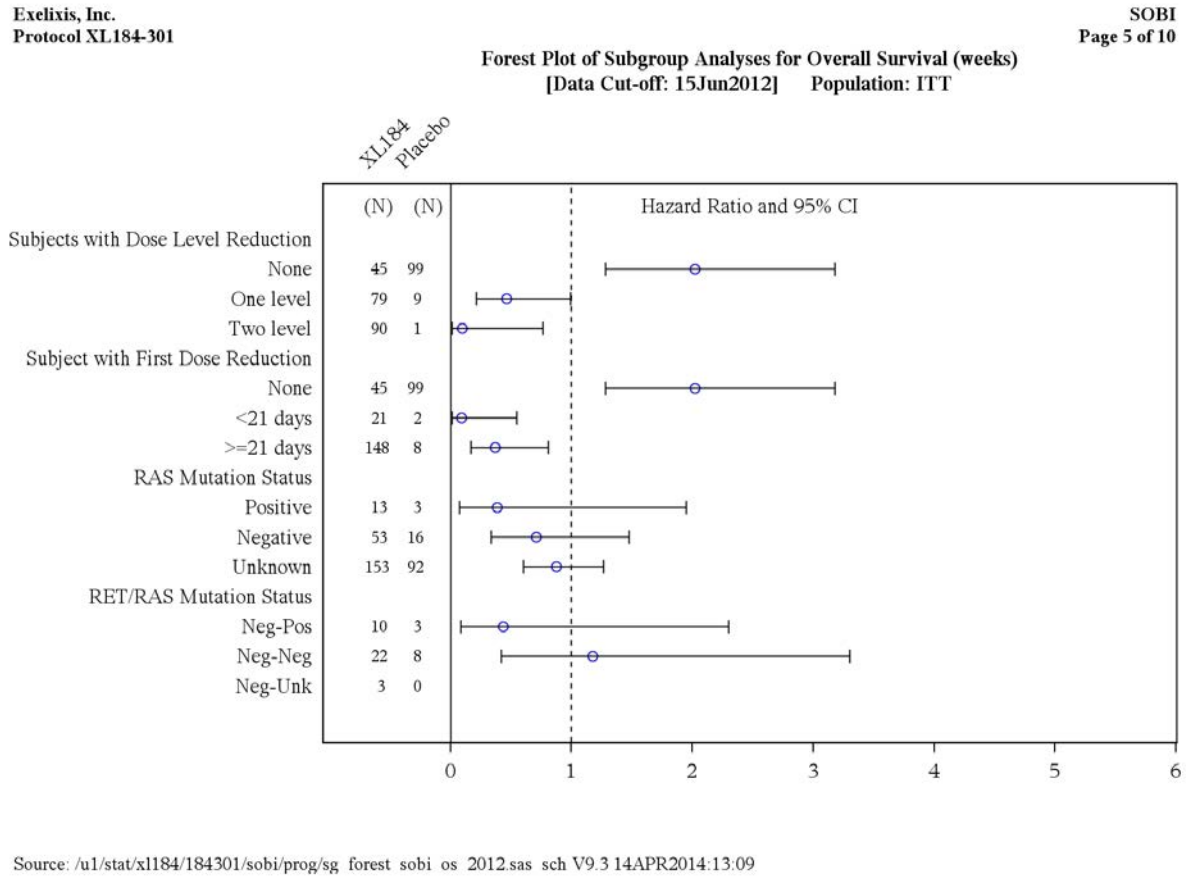


Abbildung 4-14: Forestplot (5/5) Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012

Quelle: sg_forest_sobi_os_2012

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-310: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben - Zeitpunkt 15. Juni 2012 (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	172	77(44,8%)	123,4(99,6;n. b.)	86	44(51,2%)	91,7(68,9;n. b.)	0,3215	0,83(0,57;1,20)	0,860
> 65	47	26(55,3%)	112,1(65,6;129,7)	25	15(60,0%)	87,0(50,0;n. b.)	0,5691	0,83(0,44;1,57)	
Altersgruppe 2									
≤ 45	54	21(38,9%)	n. b.(87,0;n. b.)	33	13(39,4%)	n. b.(68,9;n. b.)	0,9917	1,00(0,50;2,01)	0,687
45 - 65	118	56(47,5%)	112,6(90,4;163,6)	53	31(58,5%)	78,6(49,0;107,9)	0,1927	0,74(0,48;1,16)	
> 65	47	26(55,3%)	112,1(65,6;129,7)	25	15(60,0%)	87,0(50,0;n. b.)	0,5691	0,83(0,44;1,57)	
Geschlecht									
Frauen	68	27(39,7%)	135,6(103,1;n. b.)	41	21(51,2%)	75,7(48,6;n. b.)	0,1090	0,63(0,36;1,11)	0,201
Männer	151	76(50,3%)	112,6(87,0;129,7)	70	38(54,3%)	91,7(77,1;171,6)	0,9319	0,98(0,66;1,45)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	23	11(47,8%)	n. b.(33,9;n. b.)	12	5(41,7%)	n. b.(16,6;n. b.)	0,6338	1,29(0,45;3,73)	0,356
Kaukasisch	196	92(46,9%)	113,1(100,9;135,6)	99	54(54,5%)	87,0(68,9;116,0)	0,2025	0,80(0,57;1,13)	
ECOG-PS									
0	123	46(37,4%)	124,0(106,1;n. b.)	56	19(33,9%)	171,6(106,4;n. b.)	0,3836	1,27(0,74;2,17)	0,035
≥1	95	56(58,9%)	77,7(58,4;129,7)	55	40(72,7%)	56,7(33,4;77,1)	0,0245	0,63(0,42;0,95)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	22(50,0%)	106,1(77,7;123,4)	24	14(58,3%)	107,6(48,6;171,6)	0,6263	0,84(0,42;1,68)	0,921

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	171	78(45,6%)	124,0(103,1;163,6)	86	44(51,2%)	88,4(71,3;n. b.)	0,3618	0,84(0,58;1,22)	
Unbekannt	4	3(75,0%)	65,6(9,6;n. b.)	1	1(100,0%)	45,1(n. b.;n. b.)	0,3508	0,29(0,02;4,65)	
Geographische Region									
Europa	124	60(48,4%)	99,6(76,3;135,6)	60	35(58,3%)	82,0(53,1;110,6)	0,3210	0,81(0,53;1,23)	0,396
Nordamerika	69	37(53,6%)	112,9(91,9;146,7)	33	16(48,5%)	107,6(59,4;n. b.)	0,8567	1,06(0,59;1,90)	
Restliche Welt	26	6(23,1%)	n. b.(113,1;n. b.)	18	8(44,4%)	107,9(27,1;n. b.)	0,1684	0,48(0,17;1,40)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	107	47(43,9%)	124,0(100,9;n. b.)	62	33(53,2%)	91,7(75,7;n. b.)	0,3120	0,79(0,51;1,24)	0,974
Negativ	35	20(57,1%)	76,3(59,1;n. b.)	11	8(72,7%)	68,9(10,6;171,6)	0,8450	0,92(0,39;2,17)	
Unbekannt	77	36(46,8%)	108,6(73,9;n. b.)	38	18(47,4%)	87,9(45,1;n. b.)	0,5126	0,83(0,47;1,46)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	81	31(38,3%)	146,7(112,1;n. b.)	45	27(60,0%)	81,6(62,3;n. b.)	0,0306	0,57(0,34;0,96)	0,144
Negativ	75	44(58,7%)	99,6(64,6;122,4)	32	18(56,3%)	107,6(48,6;n. b.)	0,4641	1,23(0,70;2,16)	
Unbekannt	63	28(44,4%)	108,6(74,3;n. b.)	34	14(41,2%)	106,4(50,0;n. b.)	0,8905	0,96(0,50;1,82)	
MTC-Form									
Sporadisch	190	90(47,4%)	112,9(96,0;135,6)	93	54(58,1%)	82,0(62,3;110,6)	0,1798	0,79(0,57;1,11)	0,301
Hereditär	12	8(66,7%)	100,9(44,1;n. b.)	8	2(25,0%)	n. b.(24,4;n. b.)	0,2647	2,35(0,50;11,11)	
Unbekannt	17	5(29,4%)	n. b.(108,6;n. b.)	10	3(30,0%)	n. b.(1,9;n. b.)	0,7530	0,79(0,19;3,34)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	128	54(42,2%)	135,6(108,6;n. b.)	62	30(48,4%)	88,4(71,3;n. b.)	0,3449	0,81(0,52;1,26)	0,226

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	19(52,8%)	112,9(76,3;124,0)	18	12(66,7%)	49,9(33,4;78,6)	0,0366	0,45(0,21;0,97)	
≥2	55	30(54,5%)	100,9(68,1;113,7)	31	17(54,8%)	110,6(55,4;n. b.)	0,4637	1,26(0,68;2,32)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	110	60(54,5%)	108,3(72,1;122,4)	52	33(63,5%)	71,3(45,1;91,7)	0,1943	0,75(0,49;1,16)	0,539
Nein	109	43(39,4%)	146,7(103,1;n. b.)	59	26(44,1%)	116,0(79,3;n. b.)	0,7145	0,91(0,56;1,49)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	1(100,0%)	45,1(n. b.;n. b.)	0,1573	0,00(0,00;)	0,968
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	110	59(53,6%)	112,1(71,6;122,4)	53	31(58,5%)	81,6(36,3;107,9)	0,3937	0,83(0,53;1,28)	
Keine Knochenmetastasen	106	44(41,5%)	129,7(99,6;n. b.)	57	27(47,4%)	110,6(78,6;n. b.)	0,5928	0,88(0,54;1,42)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	57	28(49,1%)	106,1(65,6;n. b.)	21	13(61,9%)	56,7(16,6;n. b.)	0,1787	0,64(0,33;1,24)	0,367
Niedrig	128	56(43,8%)	113,7(103,1;n. b.)	78	40(51,3%)	106,4(78,6;n. b.)	0,5440	0,88(0,59;1,32)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	74	44(59,5%)	90,4(65,6;122,4)	35	21(60,0%)	88,4(32,1;116,0)	0,9760	1,01(0,60;1,70)	0,368
≥ 6 Monate	143	58(40,6%)	133,6(108,3;n. b.)	75	37(49,3%)	82,0(68,9;n. b.)	0,1773	0,75(0,50;1,14)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	81	43(53,1%)	103,1(77,7;123,4)	47	28(59,6%)	78,6(49,9;171,6)	0,6955	0,91(0,56;1,47)	0,822

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	138	60(43,5%)	135,6(108,3;n. b.)	64	31(48,4%)	88,4(71,3;n. b.)	0,4057	0,83(0,54;1,28)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	6(46,2%)	n. b.(16,9;n. b.)	3	3(100,0%)	10,6(5,6;171,6)	0,2325	0,39(0,08;1,95)	0,558
Negativ	53	25(47,2%)	108,3(66,6;n. b.)	16	10(62,5%)	87,6(49,9;n. b.)	0,3538	0,71(0,34;1,48)	
Unbekannt	153	72(47,1%)	113,1(100,9;146,7)	92	46(50,0%)	88,4(75,7;n. b.)	0,4751	0,87(0,60;1,27)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	5(50,0%)	n. b.(7,6;n. b.)	3	3(100,0%)	10,6(5,6;171,6)	0,3170	0,44(0,08;2,30)	0,460
Neg-Neg	22	14(63,6%)	69,4(27,1;133,6)	8	5(62,5%)	88,2(49,9;n. b.)	0,7604	1,17(0,42;3,30)	
Neg-Unb	3	1(33,3%)	112,6(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_OS12_sobi.pdf. ECOG-PS wurde abweichend bei n=218 Patienten erhoben.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – progressionsfreies Überleben

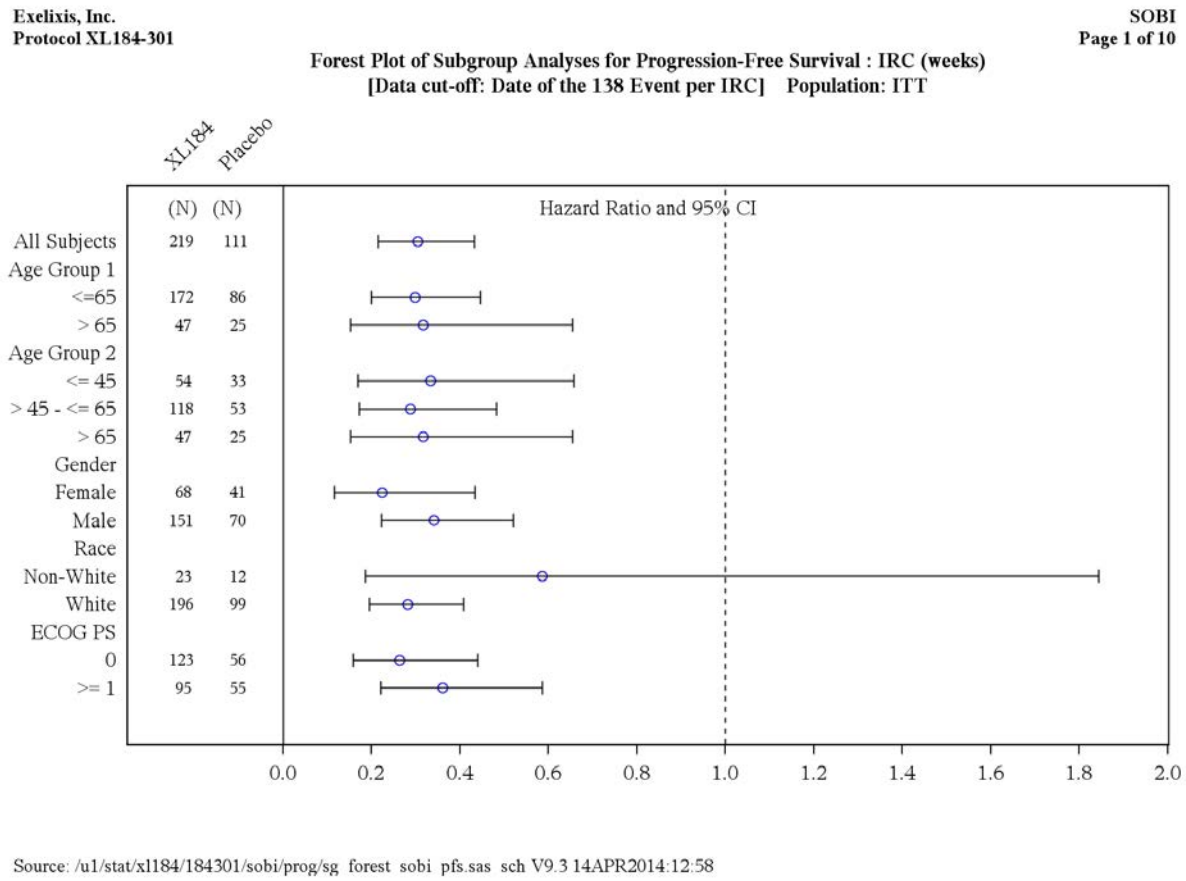


Abbildung 4-15: Forestplot (1/5) Progressionsfreies Überleben

Quelle: sg_forest_sobi_pfs

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

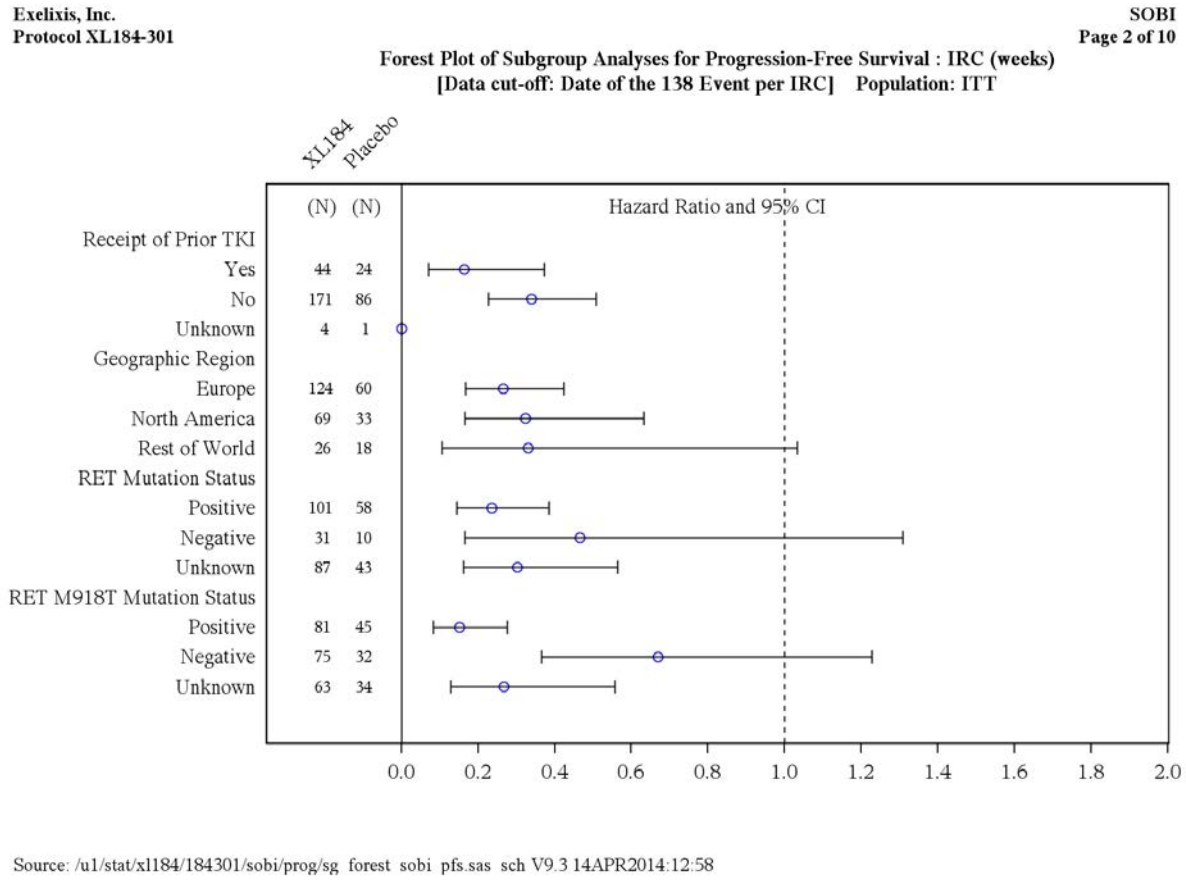


Abbildung 4-16: Forestplot (2/5) Progressionsfreies Überleben

Quelle: sg_forest_sobi_pfs

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt. RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

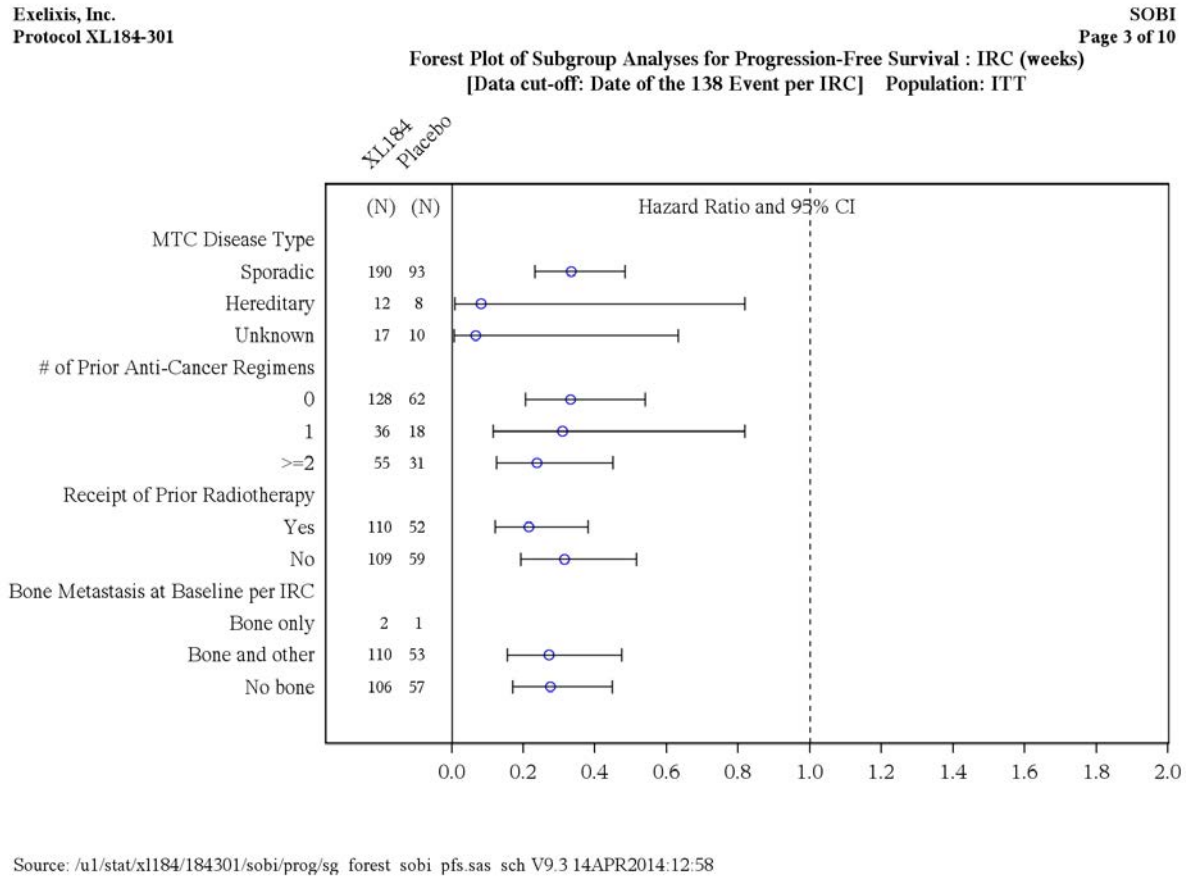


Abbildung 4-17: Forestplot (3/5) Progressionsfreies Überleben

Quelle: sg_forest_sobi_pfs

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

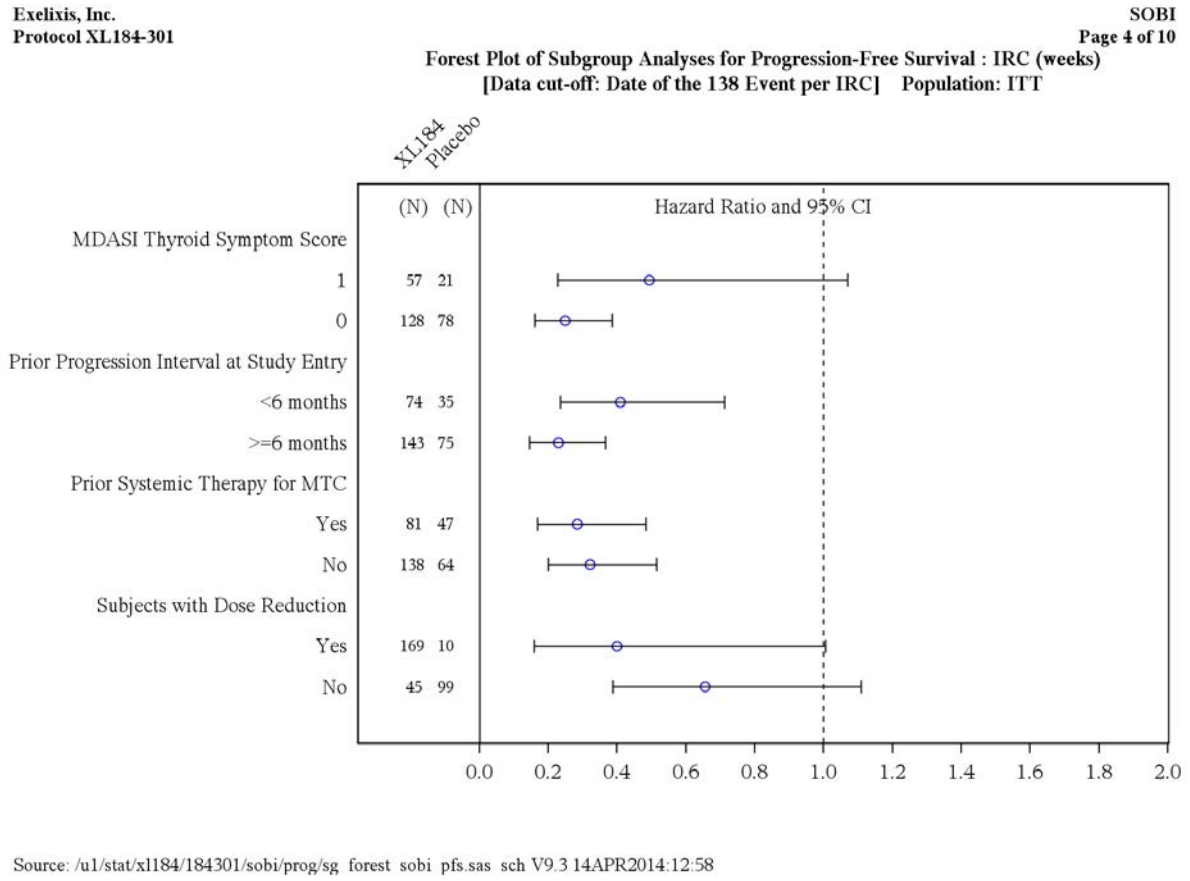


Abbildung 4-18: Forestplot (4/5) Progressionsfreies Überleben

Quelle: sg_forest_sobi_pfs

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

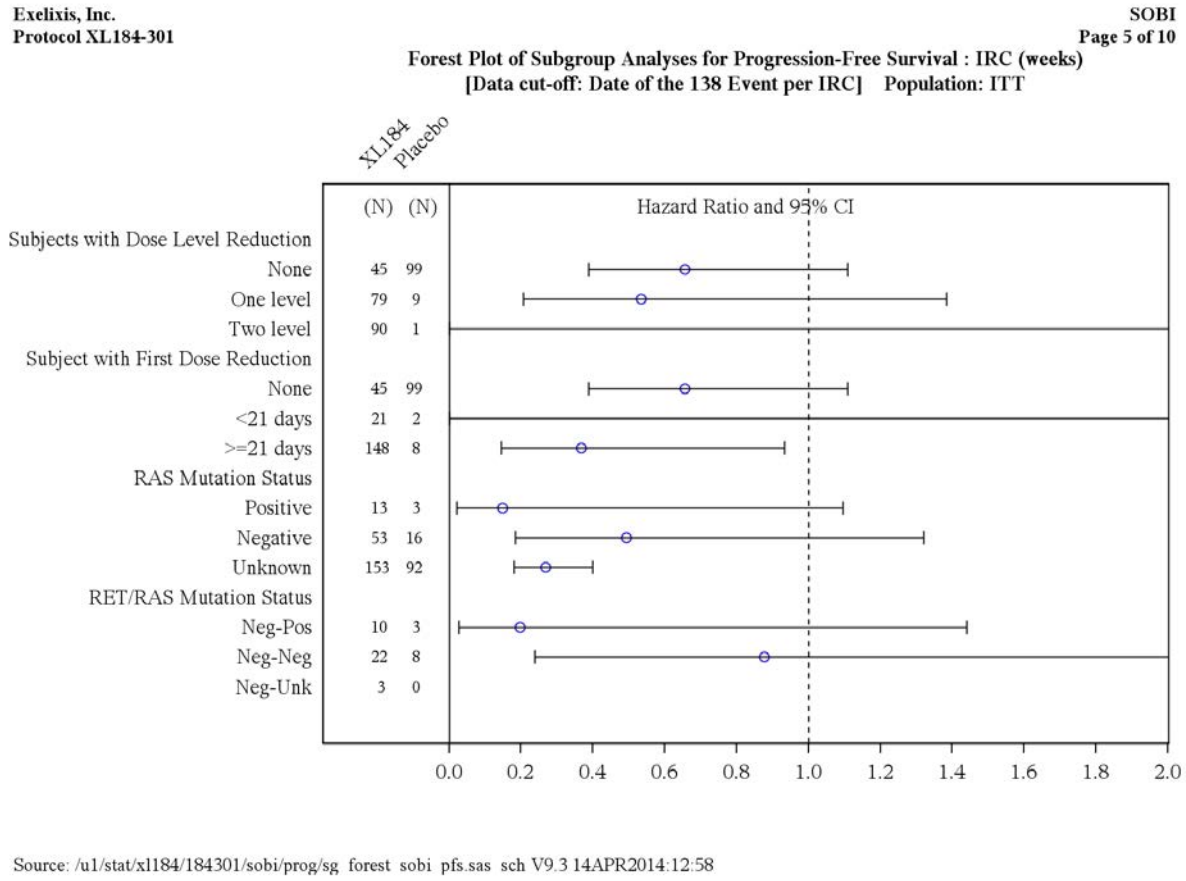


Abbildung 4-19: Forestplot (5/5) Progressionsfreies Überleben

Quelle: sg_forest_sobi_pfs

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-311: Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben (ITT)

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	172	59(34,3%)	55,7(36,6;60,4)	86	46(53,5%)	17,4(12,7;24,0)	<0,0001	0,30(0,20;0,45)	0,798
> 65	47	20(42,6%)	47,7(24,1;59,9)	25	14(56,0%)	15,0(12,1;27,1)	0,0011	0,32(0,15;0,65)	
Altersgruppe 2									
≤ 45	54	16(29,6%)	60,7(24,6;96,0)	33	20(60,6%)	23,4(12,4;24,1)	0,0008	0,33(0,17;0,66)	0,912
45 - 65	118	43(36,4%)	48,7(36,1;60,4)	53	26(49,1%)	13,1(12,4;23,1)	<0,0001	0,29(0,17;0,48)	
> 65	47	20(42,6%)	47,7(24,1;59,9)	25	14(56,0%)	15,0(12,1;27,1)	0,0011	0,32(0,15;0,65)	
Geschlecht									
Frauen	68	19(27,9%)	60,6(48,6;96,0)	41	23(56,1%)	23,3(15,3;24,6)	<0,0001	0,22(0,12;0,43)	0,276
Männer	151	60(39,7%)	47,6(36,0;59,6)	70	37(52,9%)	12,9(12,3;23,6)	<0,0001	0,34(0,22;0,52)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	23	9(39,1%)	34,6(11,4;58,4)	12	5(41,7%)	16,6(7,0;48,3)	0,3560	0,59(0,19;1,84)	0,252
Kaukasisch	196	70(35,7%)	48,6(40,1;59,9)	99	55(55,6%)	17,4(12,7;23,6)	<0,0001	0,28(0,20;0,41)	
ECOG-PS									
0	123	38(30,9%)	59,7(47,6;60,7)	56	28(50,0%)	23,9(13,0;34,0)	<0,0001	0,26(0,16;0,44)	0,696
≥1	95	41(43,2%)	47,1(24,7;58,4)	55	32(58,2%)	12,9(12,1;20,0)	<0,0001	0,36(0,22;0,59)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Ja	44	18(40,9%)	47,1(36,0;55,7)	24	15(62,5%)	13,1(11,6;24,1)	<0,0001	0,16(0,07;0,37)	0,811
Nein	171	61(35,7%)	58,4(36,1;60,6)	86	44(51,2%)	20,0(12,9;24,1)	<0,0001	0,34(0,23;0,51)	
Unbekannt	4	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	1(100,0%)	12,1(n. b.;n. b.)	0,3173	0,00(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	124	48(38,7%)	48,6(36,0;60,4)	60	37(61,7%)	15,0(12,4;23,6)	<0,0001	0,27(0,17;0,42)	0,758
Nordamerika	69	26(37,7%)	48,0(36,0;59,9)	33	15(45,5%)	23,1(12,4;34,0)	0,0006	0,32(0,17;0,63)	
Restliche Welt	26	5(19,2%)	n. b.(24,1;n. b.)	18	8(44,4%)	23,4(10,3;48,3)	0,0464	0,33(0,11;1,03)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	107	36(33,6%)	59,6(47,6;71,9)	62	35(56,5%)	20,0(12,9;24,0)	<0,0001	0,23(0,14;0,38)	0,573
Negativ	35	18(51,4%)	24,6(12,6;48,0)	11	5(45,5%)	23,1(5,6;24,6)	0,2142	0,53(0,19;1,50)	
Unbekannt	77	25(32,5%)	47,7(25,6;59,7)	38	20(52,6%)	13,0(12,1;24,1)	0,0001	0,30(0,16;0,57)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	81	23(28,4%)	60,6(48,0;96,0)	45	29(64,4%)	17,4(12,6;24,0)	<0,0001	0,15(0,08;0,28)	0,005
Negativ	75	38(50,7%)	24,7(23,4;47,1)	32	15(46,9%)	23,6(12,4;24,6)	0,1875	0,67(0,37;1,23)	
Unbekannt	63	18(28,6%)	48,7(34,6;60,7)	34	16(47,1%)	12,4(12,1;37,0)	0,0002	0,27(0,13;0,56)	
MTC-Form									
Sporadisch	190	71(37.4%)	48.0(36.6,59.6)	93	53(57.0%)	16.6(12.7,23.4)	<0.0001	0.33(0.23,0.48)	0.198
Hereditär	12	4(33.3%)	36.0(24.6,60.7)	8	3(37.5%)	23.6(11.6,34.0)	0.0083	0.08(0.01,0.82)	
Unbekannt	17	4(23,5%)	71,7(35,4;n. b.)	10	4(40,0%)	12,1(1,9;24,0)	0,0025	0,07(0,01;0,63)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
0	128	44(34,4%)	59,7(36,1;71,9)	62	30(48,4%)	17,4(12,6;23,9)	<0,0001	0,33(0,20;0,54)	0,338
1	36	12(33,3%)	47,6(24,7;48,7)	18	9(50,0%)	27,1(13,1;34,0)	0,0125	0,31(0,12;0,82)	
≥2	55	23(41,8%)	47,6(35,4;59,9)	31	21(67,7%)	12,1(11,4;23,4)	<0,0001	0,24(0,13;0,45)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	110	44(40,0%)	48,0(36,0;59,7)	52	27(51,9%)	20,0(12,4;23,6)	<0,0001	0,22(0,12;0,38)	0,763
Nein	109	35(32,1%)	58,4(36,4;72,6)	59	33(55,9%)	16,6(12,6;24,6)	<0,0001	0,32(0,19;0,51)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	0,906
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	110	42(38,2%)	47,6(36,0;55,7)	53	26(49,1%)	16,6(12,3;24,1)	<0,0001	0,27(0,15;0,47)	
Keine Knochenmetastasen	106	37(34,9%)	59,7(36,1;71,9)	57	34(59,6%)	17,4(12,4;23,6)	<0,0001	0,28(0,17;0,45)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	57	22(38,6%)	36,0(24,7;48,6)	21	10(47,6%)	22,0(10,3;24,6)	0,0666	0,49(0,23;1,07)	0,124
Niedrig	128	44(34,4%)	58,4(40,1;60,6)	78	45(57,7%)	15,0(12,6;23,6)	<0,0001	0,25(0,16;0,39)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	74	34(45,9%)	47,1(24,6;59,7)	35	23(65,7%)	13,1(12,1;23,4)	0,0009	0,41(0,24;0,71)	0,370
≥ 6 Monate	143	43(30,1%)	48,7(47,6;60,6)	75	37(49,3%)	23,1(12,9;24,1)	<0,0001	0,23(0,14;0,37)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									

	Cabozantinib (N=219)			Placebo (N=111)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Wochen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Ja	81	33(40,7%)	47,6(36,0;48,7)	47	29(61,7%)	16,6(12,1;24,0)	<0,0001	0,29(0,17;0,48)	0,830
Nein	138	46(33,3%)	59,7(36,1;71,9)	64	31(48,4%)	17,4(12,6;24,1)	<0,0001	0,32(0,20;0,52)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	6(46.2%)	47.1(12.1,n. b.)	3	2(66.7%)	8.3(5.6,n. b.)	0.0317	0.15(0.02,1.10)	0.170
Negativ	53	20(37.7%)	48.7(24.1,60.4)	16	6(37.5%)	23.4(12.0,24.6)	0.1466	0.49(0.18,1.32)	
Unbekannt	153	53(34.6%)	58.4(36.6,60.6)	92	52(56.5%)	16.6(12.6,23.9)	<0.0001	0.27(0.18,0.40)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	5(50,0%)	47,1(7,6;n. b.)	3	2(66,7%)	8,3(5,6;n. b.)	0,0763	0,20(0,03;1,44)	0,038
Neg-Neg	22	12(54,5%)	24,4(12,3;60,4)	8	3(37,5%)	23,1(12,0;24,6)	0,8330	0,88(0,24;3,22)	
Neg-Unb	3	1(33,3%)	n. b.(12,6;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_pfs_sobi.pdf. ECOG-PS wurde abweichend bei n=218 Patienten erhoben.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – MDASI-THY

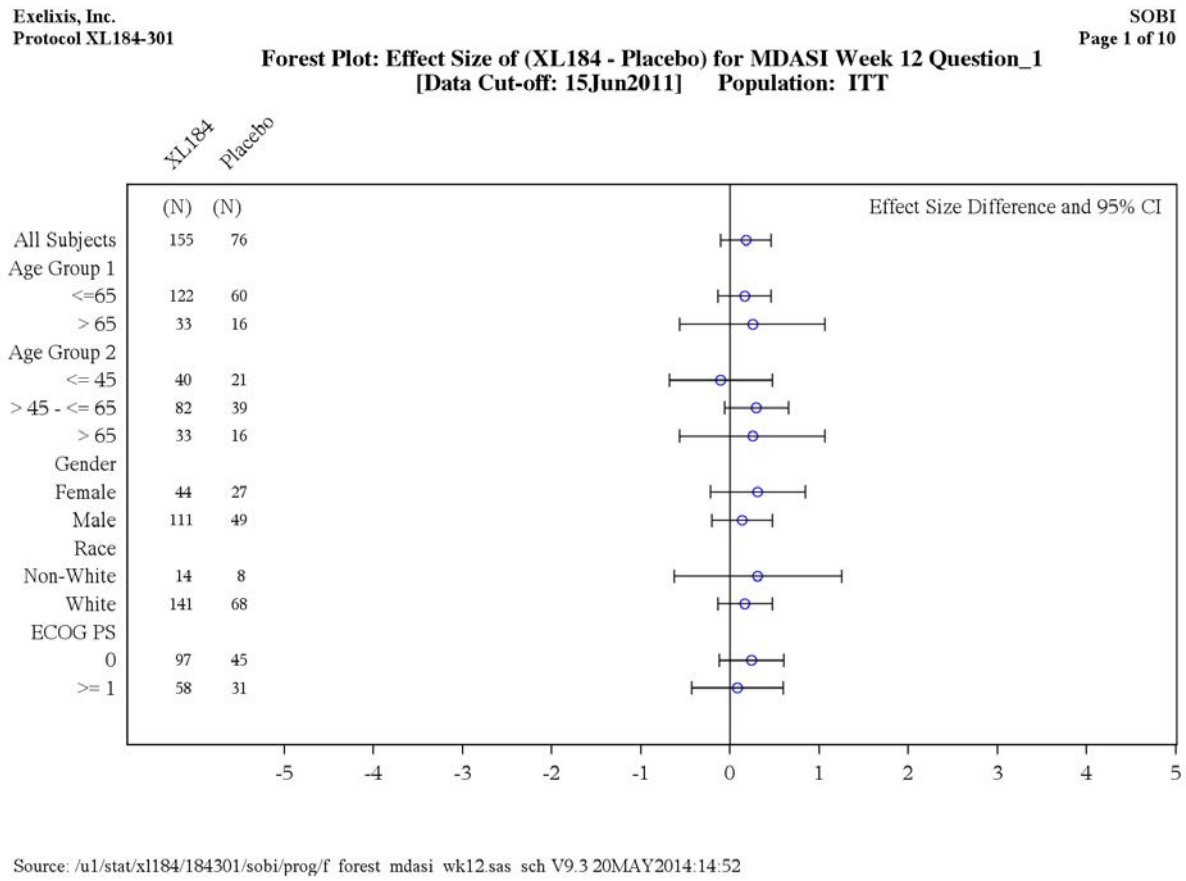


Abbildung 4-20: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

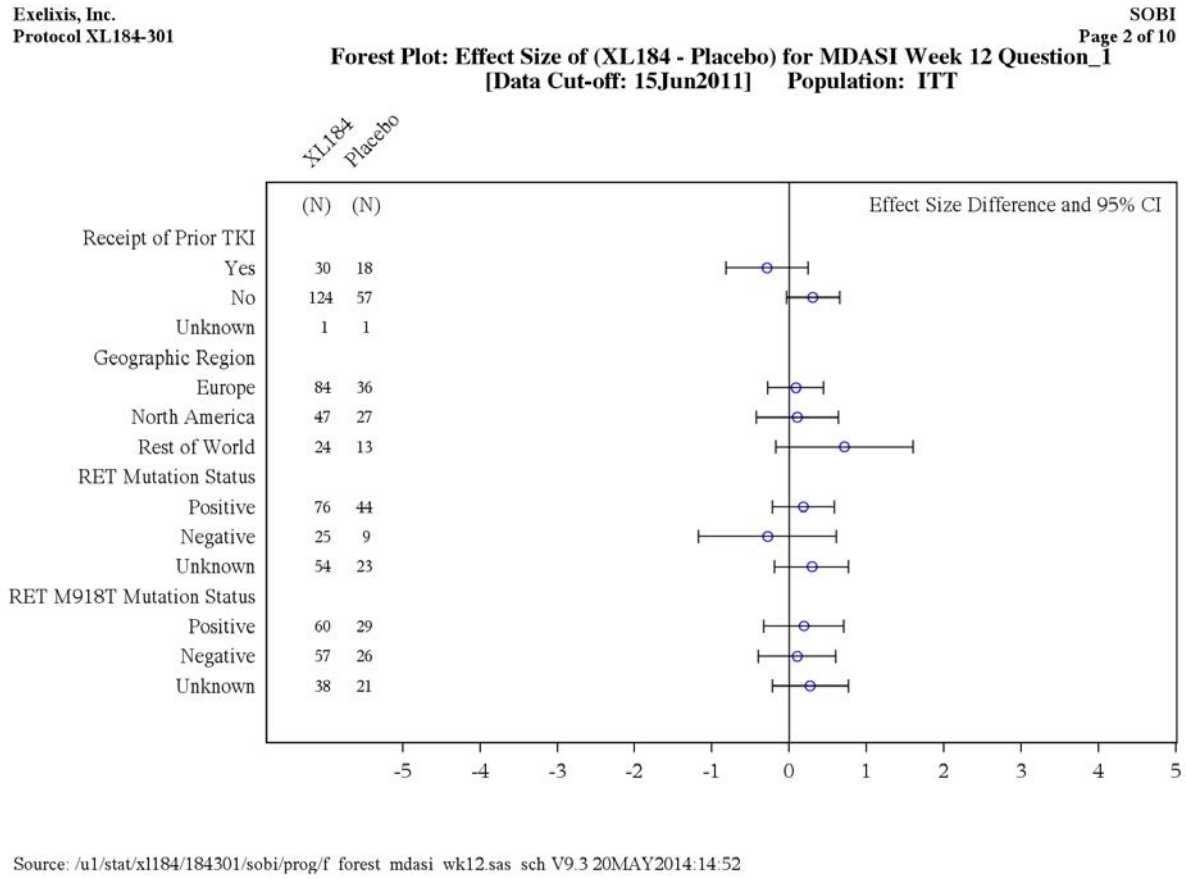


Abbildung 4-21: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

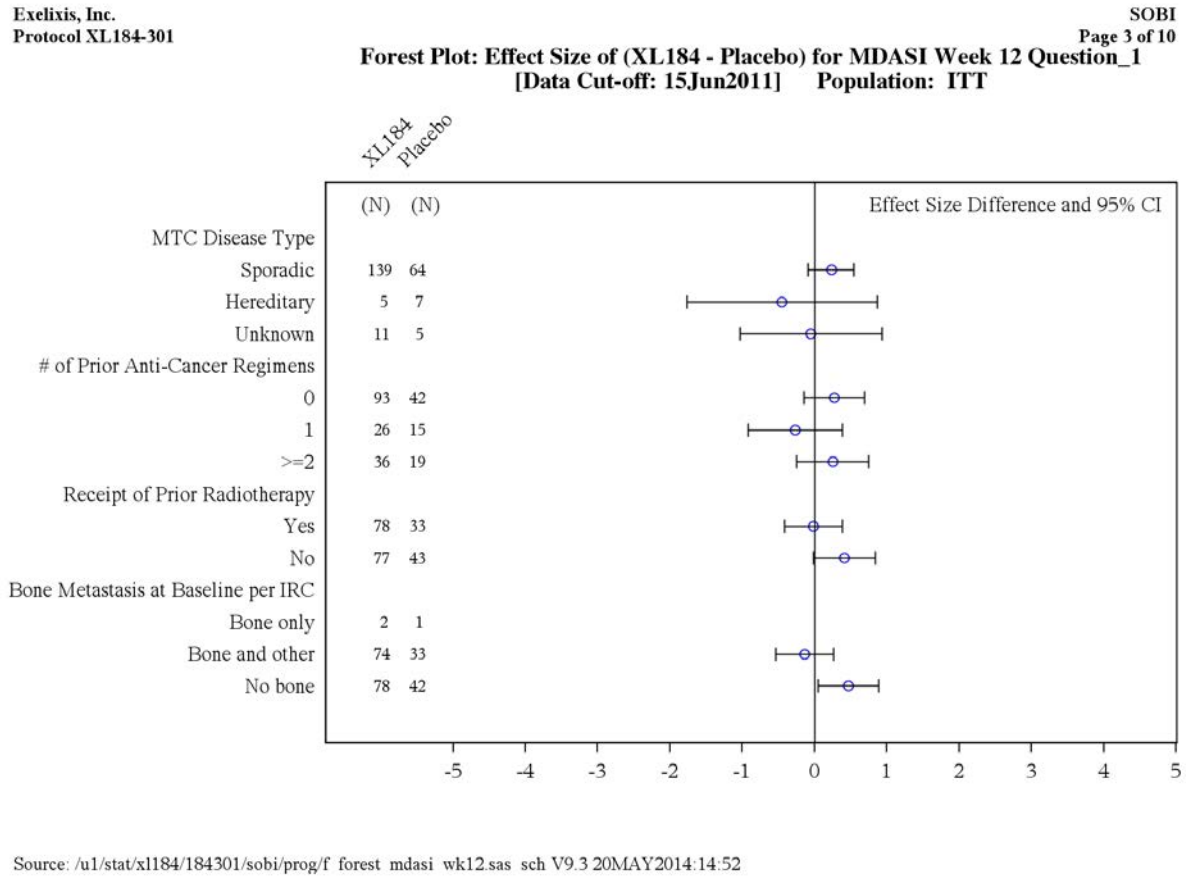


Abbildung 4-22: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

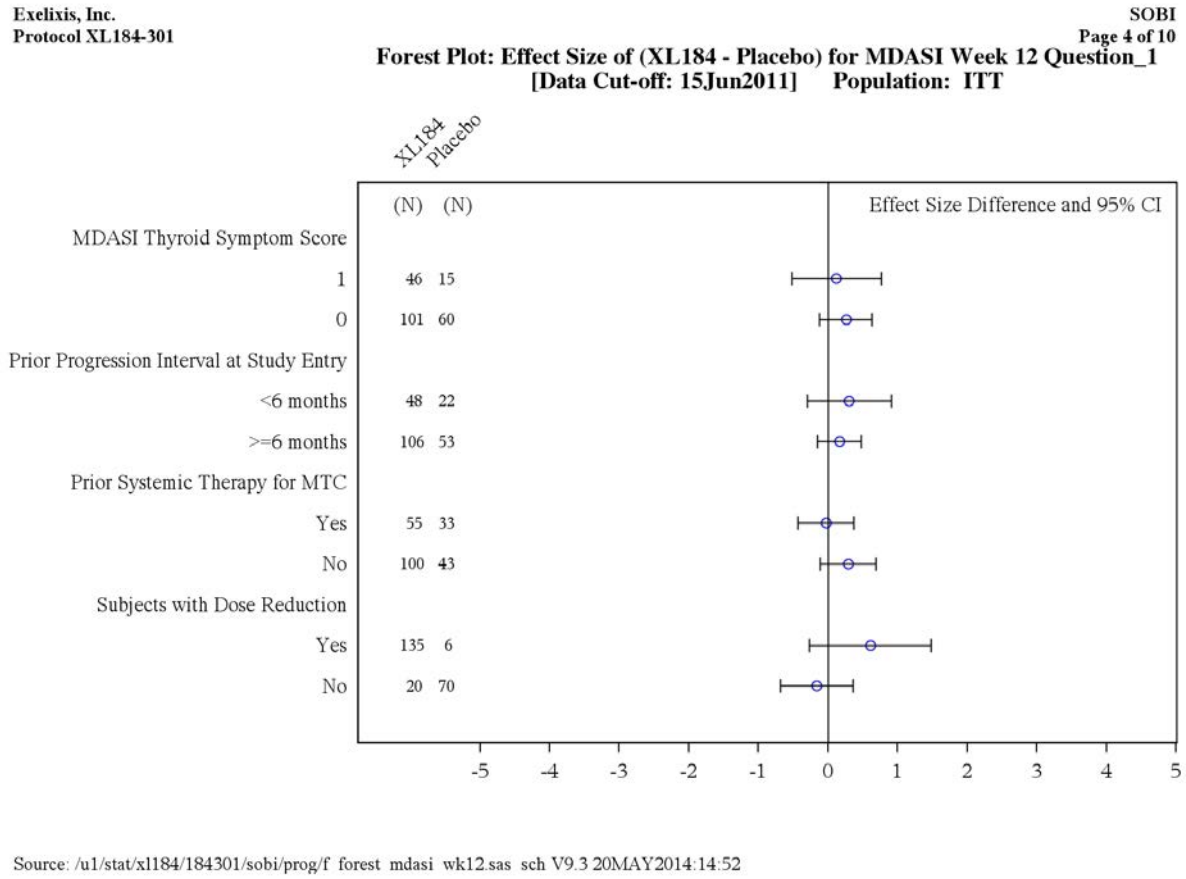


Abbildung 4-23: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12

Quelle: Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

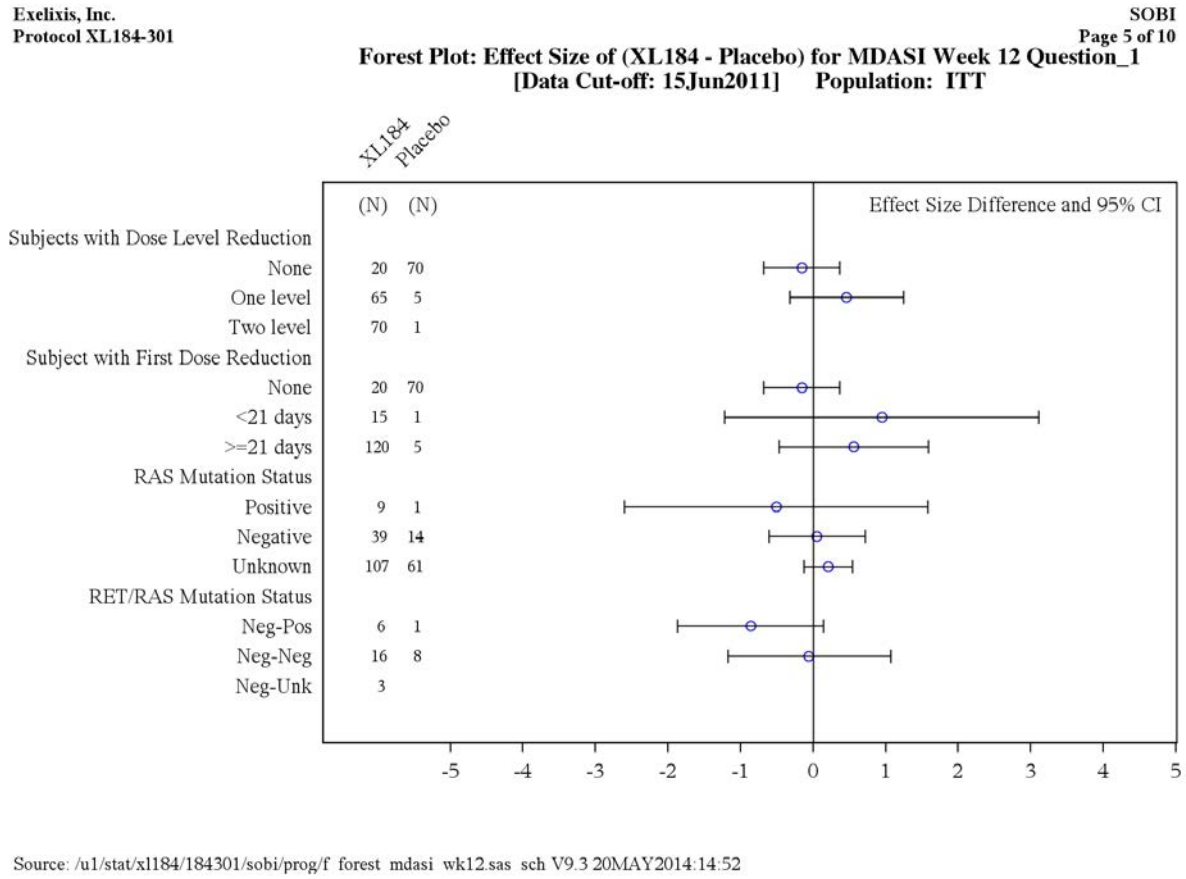


Abbildung 4-24: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 12

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-312: Subgruppenanalyse für MDASI-THY – Schmerz, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	174	155	101	82	76		
	2,49	3,76	1,34	2,44	2,99	0,87		
	(2,63)	(2,99)	(0,88;1,79)	(2,73)	(2,90)	(0,28;1,46)	0,18	
			0,50			0,33	(-0,11;0,46)	
			<0,0001			0,0045	0,2288	
Altersgruppe 1								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8575
≤ 65	155	135	122	80	63	60		
	2,52	3,68	1,21	2,76	3,32	0,78		
	(2,64)	(2,95)	(0,74;1,68)	(2,81)	(2,86)	(0,09;1,47)	0,16	
			0,45			0,29	(-0,14;0,46)	
			<0,0001			0,0270	0,3021	
> 65	40	39	33	21	19	16		
	2,35	4,03	1,79	1,19	1,89	1,19		
	(2,61)	(3,14)	(0,51;3,06)	(2,02)	(2,81)	(-0,02;2,39)	0,25	
			0,74			0,49	(-0,57;1,06)	
			0,0075			0,0526	0,5445	
Altersgruppe 2								
								0,4917
≤ 45	48	45	40	30	23	21		
	2,44	3,42	1,15	2,53	3,57	1,43		
	(2,55)	(2,56)	(0,36;1,94)	(2,79)	(2,78)	(-0,10;2,96)	-0,11	
			0,43			0,54	(-0,68;0,47)	
			0,0054			0,0652	0,7132	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
45 - 65	107	90	82	50	40	39		
	2,56	3,81	1,24	2,90	3,18	0,44		
	(2,69)	(3,14)	(0,65;1,84)	(2,84)	(2,93)	(-0,28;1,15)	0,29	
			0,45			0,16	(-0,06;0,65)	
			<0,0001			0,2231	0,1057	
> 65	40	39	33	21	19	16		
	2,35	4,03	1,79	1,19	1,89	1,19		
	(2,61)	(3,14)	(0,51;3,06)	(2,02)	(2,81)	(-0,02;2,39)	0,25	
			0,74			0,49	(-0,57;1,06)	
			0,0075			0,0526	0,5445	
Geschlecht								
Frauen								0,5184
	56	53	44	35	29	27		
	2,50	4,11	1,86	2,80	3,34	1,00		
	(2,73)	(3,09)	(0,92;2,81)	(2,87)	(3,09)	(-0,15;2,15)	0,31	
			0,67			0,36	(-0,22;0,84)	
Männer	139	121	111	66	53	49		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,48	3,60	1,13	2,24	2,79	0,80		
	(2,60)	(2,95)	(0,61;1,64)	(2,65)	(2,80)	(0,10;1,49)	0,13	
			0,43			0,30	(-0,21;0,47)	
			<0,0001			0,0259	0,4659	
Ethnie								
Nicht kaukasisch								0,6868
	21	15	14	11	9	8		
	2,62	3,60	2,07	3,00	4,11	1,13		
	(3,09)	(3,25)	(0,03;4,12)	(2,97)	(3,26)	(-0,63;2,88)	0,31	
			0,68			0,37	(-0,63;1,25)	
Kaukasisch	174	159	141	90	73	68		
	2,47	3,77	1,26	2,37	2,85	0,84		
	(2,58)	(2,98)	(0,80;1,72)	(2,71)	(2,84)	(0,20;1,48)	0,16	
			0,48			0,32	(-0,14;0,47)	
			<0,0001			0,0111	0,2944	
ECOG-PS								
								0,6332

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
0	112	105	97	53	48	45		
	2,18	3,56	1,58	1,55	2,35	0,98		
	(2,53)	(2,92)	(1,07;2,09)	(2,28)	(2,72)	(0,28;1,68)	0,24	
			0,64			0,40	(-0,12;0,60)	
			<0,0001			0,0073	0,1817	
>1	83	69	58	48	34	31		
	2,90	4,06	0,93	3,42	3,88	0,71		
	(2,72)	(3,10)	(0,07;1,79)	(2,86)	(2,93)	(-0,37;1,79)	0,08	
			0,34			0,26	(-0,43;0,59)	
			0,0349			0,1899	0,7544	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,2049
Ja	36	37	30	24	18	18		
	3,47	3,73	0,10	2,54	3,17	0,94		
	(2,71)	(2,99)	(-0,88;1,08)	(3,19)	(3,11)	(-0,30;2,19)	-0,29	
			0,03			0,32	(-0,82;0,24)	
			0,8357			0,1286	0,2776	
Nein	156	135	124	76	63	57		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,19	3,70	1,63	2,38	2,92	0,86		
	(2,52)	(2,98)	(1,12;2,13)	(2,60)	(2,88)	(0,16;1,56)	0,30	
			0,64			0,34	(-0,04;0,65)	
			<0,0001			0,0174	0,0857	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	6,33	8,00	2,00	4,00	4,00	0,00		
	(1,15)	(1,41)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,3140
Europa	112	93	84	55	39	36		
	2,53	3,61	1,01	2,62	2,90	0,81		
	(2,50)	(3,00)	(0,49;1,53)	(2,77)	(2,73)	(0,01;1,60)	0,08	
			0,39			0,31	(-0,28;0,44)	
			0,0002			0,0463	0,6647	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		
	2,84	4,16	1,47	1,81	2,97	1,19		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,93)	(2,90)	(0,51;2,42)	(2,52)	(3,38)	(0,13;2,24)	0,10	
			0,53			0,42	(-0,43;0,63)	
			0,0034			0,0296	0,7029	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	1,54	3,38	2,21	3,07	3,29	0,38		
	(2,32)	(3,21)	(0,81;3,61)	(2,94)	(2,40)	(-1,50;2,27)	0,71	
			0,86			0,15	(-0,18;1,60)	
			0,0035			0,6650	0,1128	
RET-Mutationsstatus								
								0,4981
Positiv	96	85	76	58	47	44		
	2,26	3,28	1,13	2,59	2,96	0,66		
	(2,46)	(2,84)	(0,47;1,79)	(2,95)	(2,86)	(-0,17;1,49)	0,18	
			0,43			0,25	(-0,22;0,58)	
			0,0011			0,1163	0,3808	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	2,70	4,21	1,52	1,70	3,44	2,22		
	(2,53)	(3,24)	(0,35;2,69)	(2,26)	(3,13)	(0,16;4,28)	-0,28	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,61			0,90	(-1,18;0,61)	
			0,0134			0,0378	0,5242	
Unbekannt	69	60	54	33	26	23		
	2,71	4,22	1,54	2,39	2,88	0,74		
	(2,89)	(3,02)	(0,77;2,30)	(2,47)	(2,98)	(-0,20;1,68)	0,29	
			0,56			0,27	(-0,19;0,76)	
			0,0002			0,1180	0,2291	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8976
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,03	3,31	1,40	2,49	3,16	0,93		
	(2,29)	(2,92)	(0,66;2,14)	(2,88)	(2,91)	(-0,14;2,01)	0,19	
			0,56			0,37	(-0,33;0,70)	
			0,0004			0,0871	0,4712	
Negativ	68	63	57	30	27	26		
	3,00	3,94	1,12	2,10	2,56	0,85		
	(2,74)	(2,97)	(0,33;1,91)	(2,73)	(2,85)	(-0,23;1,92)	0,10	
			0,41			0,31	(-0,40;0,60)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0061			0,1178	0,6863	
Unbekannt	52	46	38	30	23	21		
	2,48	4,15	1,55	2,70	3,26	0,81		
	(2,86)	(3,11)	(0,69;2,42)	(2,56)	(3,00)	(-0,20;1,82)	0,27	
			0,56			0,29	(-0,22;0,76)	
			0,0009			0,1114	0,2792	
MTC-Form								
								0,4561
Sporadisch	171	155	139	84	70	64		
	2,42	3,75	1,47	2,54	3,09	0,88		
	(2,57)	(2,96)	(0,99;1,95)	(2,74)	(2,94)	(0,23;1,52)	0,23	
			0,56			0,33	(-0,09;0,54)	
			<0,0001			0,0089	0,1582	
Hereditär	9	7	5	8	7	7		
	2,56	3,43	-0,40	2,50	3,29	1,00		
	(2,92)	(3,55)	(-3,52;2,72)	(3,38)	(3,04)	(-2,29;4,29)	-0,45	
			-0,13			0,32	(-1,77;0,87)	
			0,7396			0,4853	0,4696	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	3,27	4,00	0,45	1,44	1,20	0,60		
	(3,20)	(3,28)	(-1,43;2,34)	(2,01)	(1,64)	(-0,08;1,28)	-0,05	
			0,16			0,21	(-1,03;0,93)	
			0,6028			0,0705	0,9117	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3546
0	117	101	93	53	47	42		
	2,07	3,72	1,74	2,21	3,02	1,07		
	(2,43)	(2,92)	(1,15;2,34)	(2,60)	(3,00)	(0,23;1,91)	0,27	
			0,70			0,43	(-0,15;0,69)	
			<0,0001			0,0138	0,2055	
1	32	30	26	18	15	15		
	2,94	3,37	0,27	3,00	3,80	1,00		
	(2,29)	(2,85)	(-0,83;1,37)	(3,24)	(2,96)	(-0,37;2,37)	-0,27	
			0,10			0,38	(-0,92;0,38)	
			0,6183			0,1405	0,3979	
>=2	46	43	36	30	20	19		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	3,24	4,12	1,06	2,50	2,30	0,32		
	(3,14)	(3,27)	(0,16;1,95)	(2,67)	(2,56)	(-0,87;1,50)	0,25	
			0,36			0,11	(-0,25;0,75)	
			0,0224			0,5813	0,3173	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,1824
Ja	98	86	78	47	37	33		
	2,81	3,72	0,96	3,02	3,43	1,03		
	(2,81)	(2,85)	(0,34;1,58)	(3,02)	(3,21)	(-0,00;2,06)	-0,02	
			0,33			0,36	(-0,42;0,38)	
			0,0028			0,0503	0,9059	
Nein	97	88	77	54	45	43		
	2,16	3,80	1,71	1,93	2,62	0,74		
	(2,41)	(3,14)	(1,05;2,38)	(2,36)	(2,59)	(0,03;1,46)	0,41	
			0,72			0,31	(-0,02;0,84)	
			<0,0001			0,0424	0,0636	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,1447

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,00	6,50	3,50	5,00	8,00	3,00		
	(1,41)	(4,95)	(-53,7;60,68)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5792			n. b.	0,9592	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	82	74	46	37	33		
	3,05	3,99	0,97	2,80	3,73	1,36		
	(2,74)	(2,94)	(0,38;1,57)	(2,98)	(2,95)	(0,29;2,43)	-0,14	
			0,35			0,48	(-0,54;0,26)	
			0,0016			0,0142	0,4921	
Keine Knochenmetastasen	94	89	78	54	44	42		
	1,89	3,45	1,58	2,07	2,25	0,43		
	(2,43)	(2,99)	(0,90;2,25)	(2,48)	(2,62)	(-0,24;1,10)	0,47	
			0,65			0,18	(0,05;0,89)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,2022	0,0301	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8121
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	4,21	4,91	0,76	4,67	4,60	0,40		
	(2,82)	(3,12)	(-0,20;1,72)	(3,09)	(3,04)	(-1,12;1,92)	0,12	
			0,26			0,14	(-0,52;0,77)	
			0,1159			0,5816	0,6981	
Niedrig	126	103	101	78	60	60		
	1,76	3,15	1,58	1,85	2,63	1,00		
	(2,21)	(2,89)	(1,06;2,11)	(2,32)	(2,71)	(0,34;1,66)	0,26	
			0,70			0,44	(-0,12;0,63)	
			<0,0001			0,0038	0,1743	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6466
<6 Monate	66	54	48	30	24	22		
	2,41	3,81	1,60	2,40	2,67	0,77		
	(2,77)	(3,09)	(0,61;2,60)	(2,66)	(2,62)	(-0,47;2,01)	0,30	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,59			0,28	(-0,30;0,91)	
			0,0021			0,2085	0,3216	
6 Monate	127	119	106	70	57	53		
	2,49	3,76	1,25	2,49	3,07	0,81		
	(2,55)	(2,95)	(0,77;1,74)	(2,78)	(3,02)	(0,14;1,48)	0,17	
			0,48			0,31	(-0,15;0,48)	
			<0,0001			0,0191	0,2951	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,2980
Ja	70	65	55	46	34	33		
	3,06	3,63	0,55	2,67	3,03	0,64		
	(2,82)	(3,07)	(-0,18;1,27)	(2,87)	(2,79)	(-0,24;1,52)	-0,03	
			0,19			0,22	(-0,43;0,37)	
			0,1349			0,1511	0,8742	
Nein	125	109	100	55	48	43		
	2,17	3,83	1,77	2,24	2,96	1,05		
	(2,47)	(2,95)	(1,20;2,34)	(2,62)	(3,00)	(0,22;1,87)	0,29	
			0,70			0,42	(-0,11;0,69)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,0139	0,1599	
RAS Mutationsstatus								
								0,7118
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	4,09	3,91	0,44	4,00	4,00	2,00		
	(3,05)	(2,77)	(-1,56;2,45)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,51	
			0,15			0,66	(-2,60;1,58)	
			0,6224			n. b.	0,5864	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	2,11	4,07	1,97	1,36	3,27	1,86		
	(2,34)	(2,88)	(1,25;2,70)	(2,21)	(2,89)	(0,13;3,58)	0,05	
			0,86			0,80	(-0,61;0,72)	
			<0,0001			0,0366	0,8787	
Unbekannt	139	118	107	85	66	61		
	2,48	3,63	1,18	2,58	2,91	0,62		
	(2,65)	(3,07)	(0,60;1,76)	(2,78)	(2,93)	(-0,01;1,26)	0,21	
			0,44			0,23	(-0,13;0,54)	
			0,0001			0,0536	0,2261	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,4641
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	3,88	2,75	-0,50	4,00	4,00	2,00		
	(2,90)	(2,31)	(-1,60;0,60)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,86	
			-0,17			0,69	(-1,87;0,14)	
			0,2956			n. b.	0,0784	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,11	4,61	2,13	1,13	3,38	2,25		
	(2,26)	(3,58)	(0,72;3,53)	(1,89)	(3,34)	(-0,15;4,65)	-0,06	
			0,98			1,04	(-1,18;1,07)	
			0,0056			0,0618	0,9161	
Neg-Unb	3 3,33 (2,89)	3 5,67 (2,52)	3 2,33 (-10,4;15,08) n. b. 0,5135	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q1.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

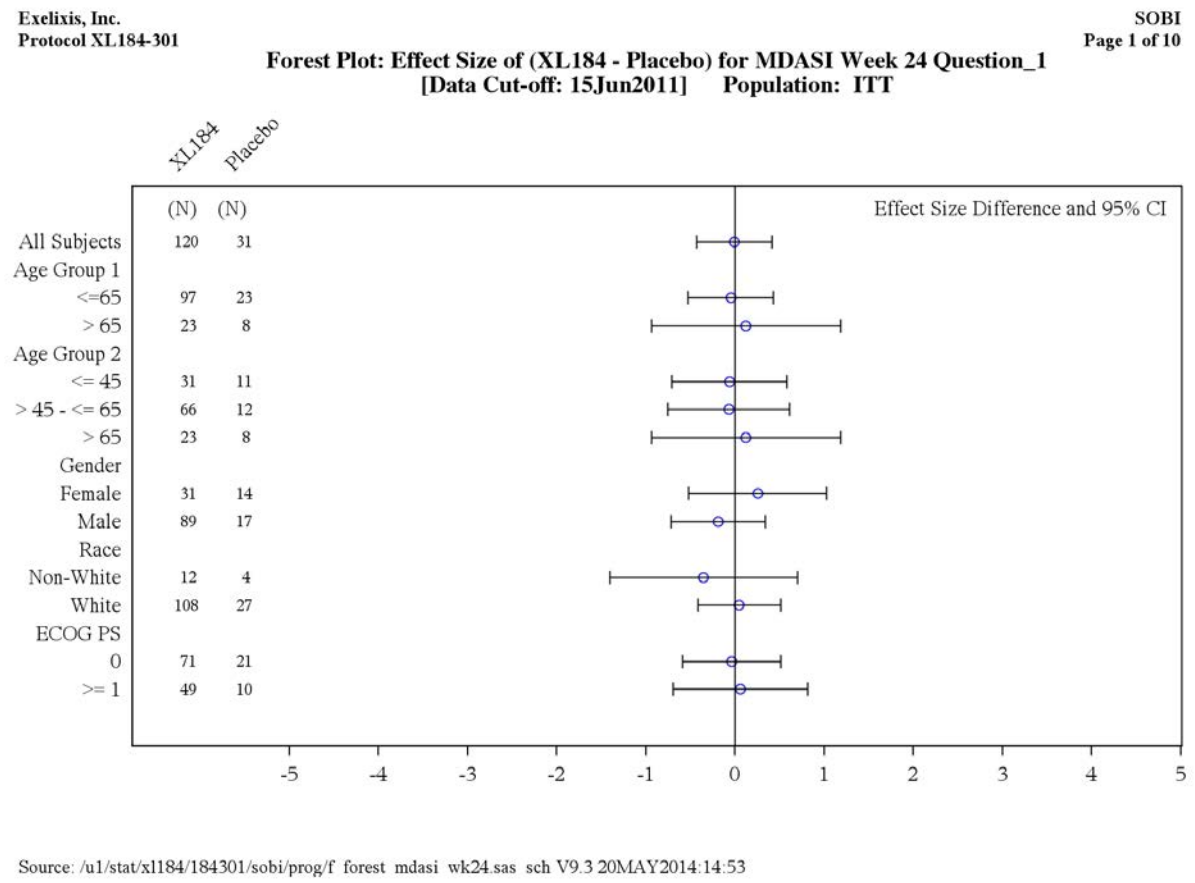


Abbildung 4-25: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

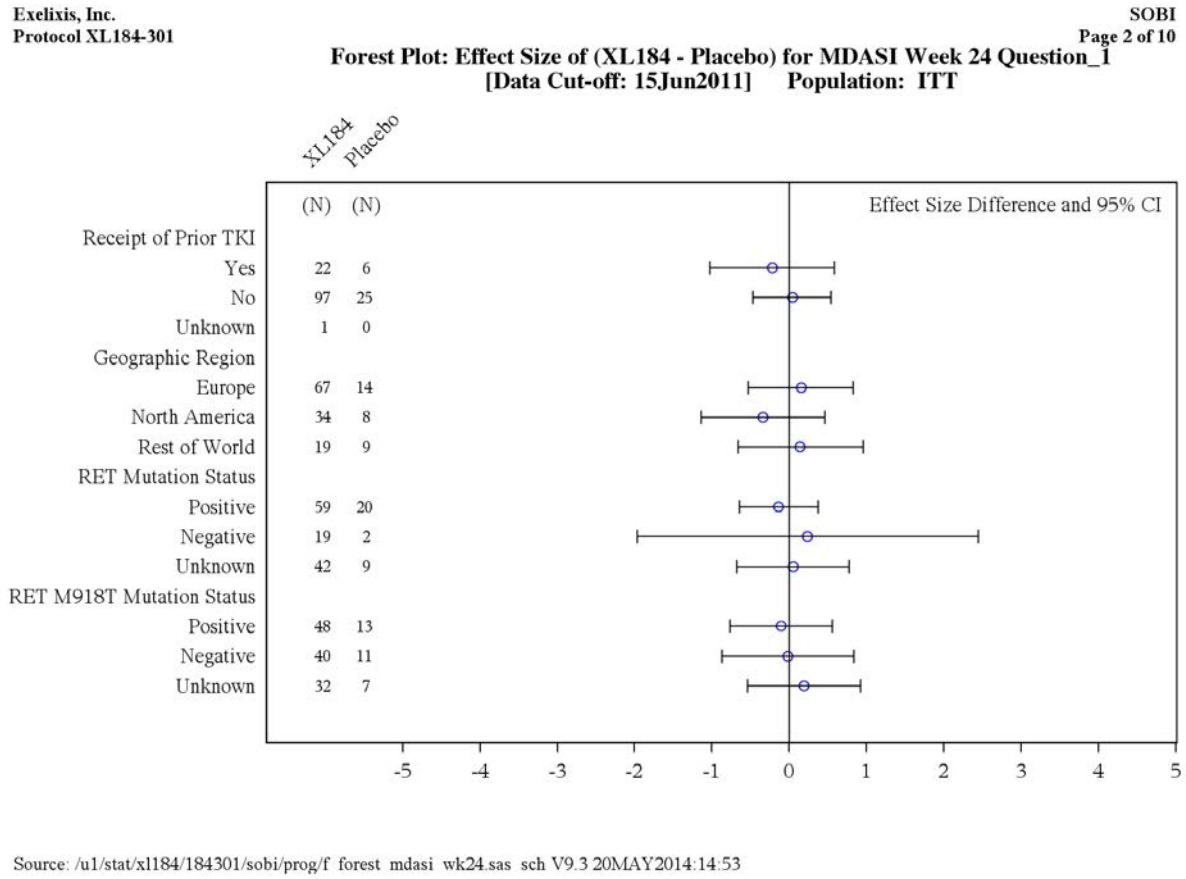


Abbildung 4-26: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

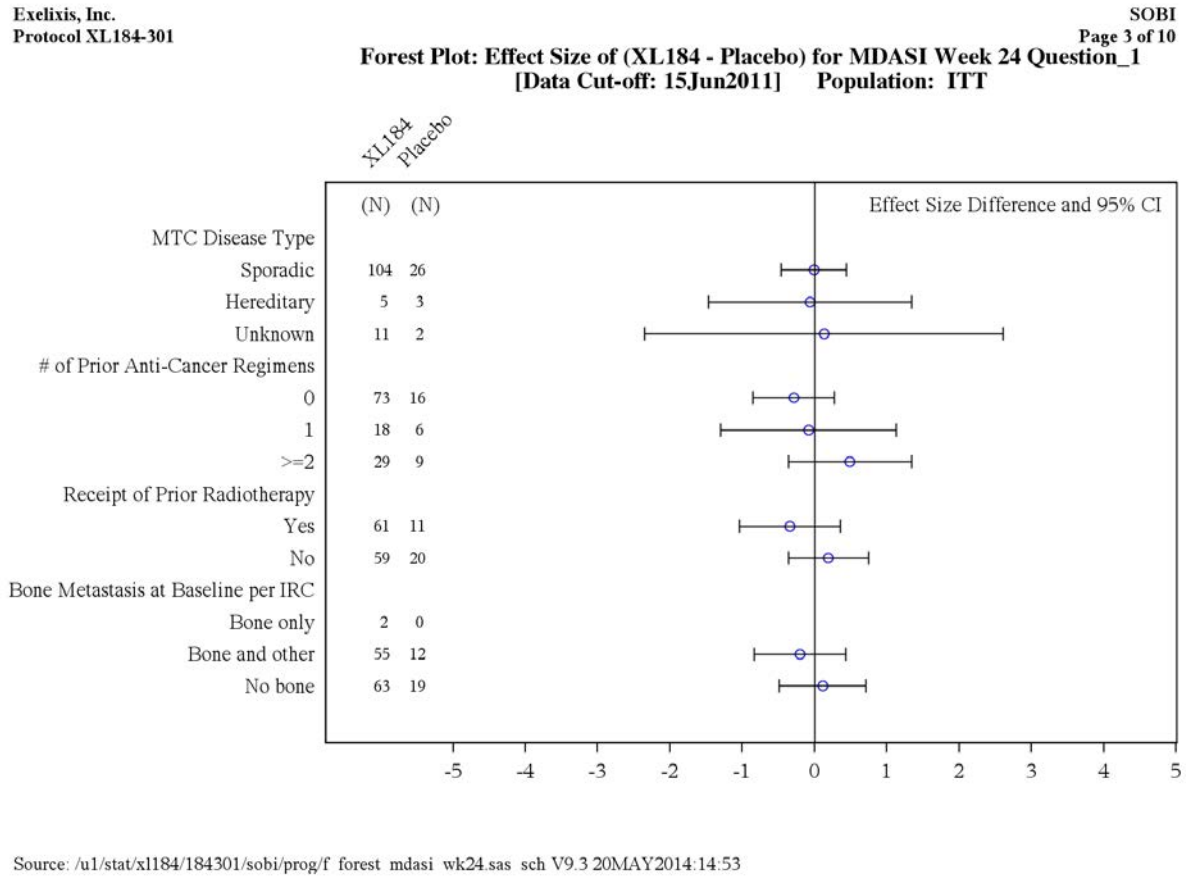


Abbildung 4-27: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

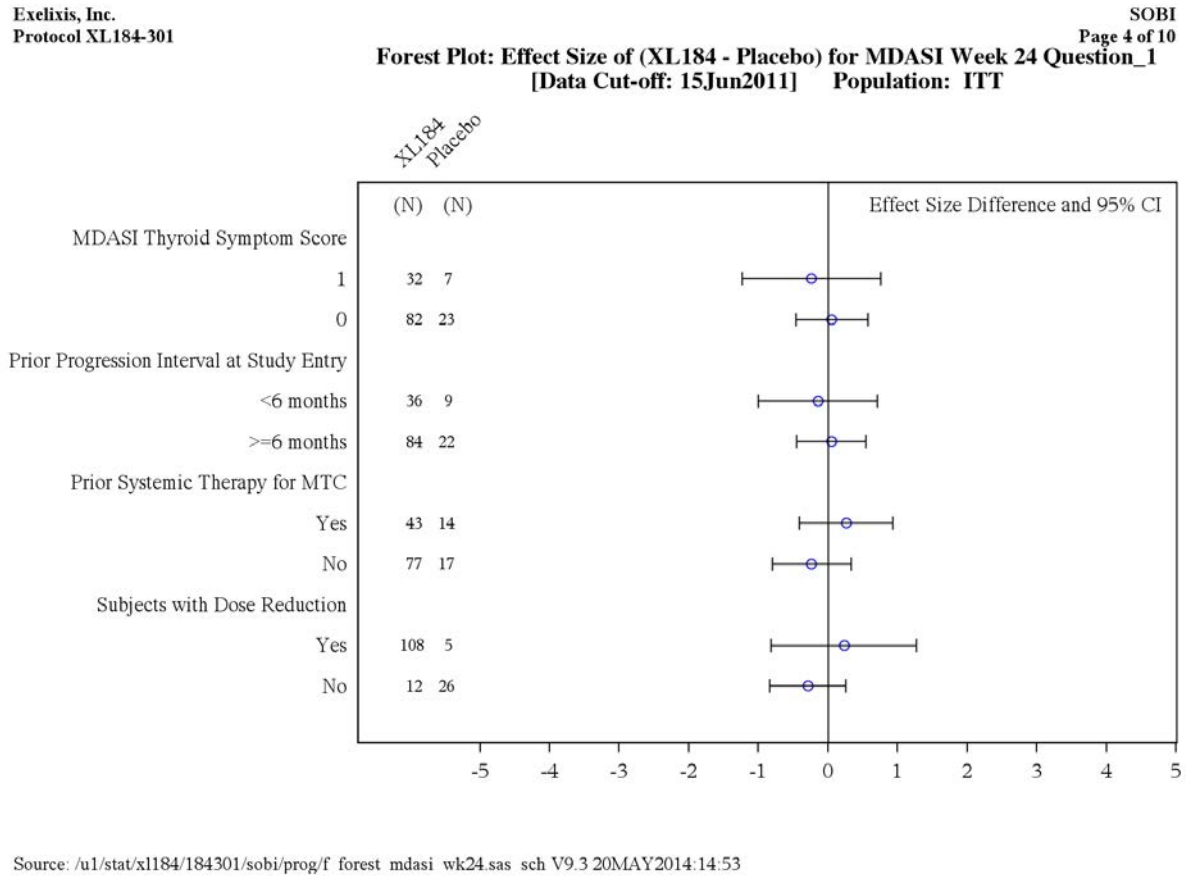


Abbildung 4-28: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

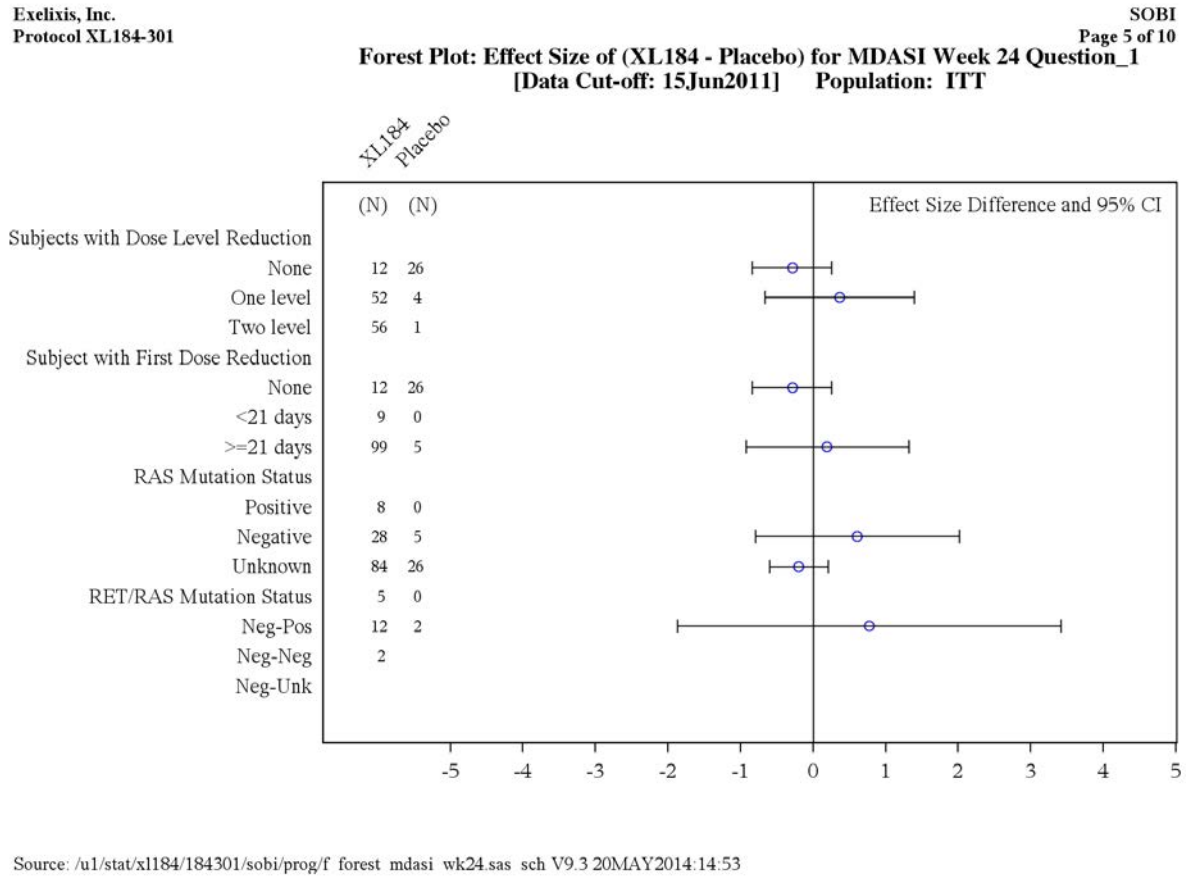


Abbildung 4-29: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schmerz, Woche 24

Quelle: f8.1_q1_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-313: Subgruppenanalyse für MDASI-THY – Schmerz, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	120	101	33	31		
	2,49	3,00	0,94	2,44	2,12	0,97		
	(2,63)	(2,98)	(0,40;1,49)	(2,73)	(2,27)	(0,27;1,67)	-0,01	
			0,35			0,36	(-0,43;0,41)	
			0,0009			0,0083	0,9636	
Altersgruppe 1								
								0,7514
<= 65	155	109	97	80	24	23		
	2,52	3,06	0,95	2,76	2,33	1,09		
	(2,64)	(2,87)	(0,35;1,54)	(2,81)	(1,93)	(0,24;1,93)	-0,05	
			0,35			0,40	(-0,53;0,43)	
			0,0021			0,0140	0,8314	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	2,35	2,74	0,91	1,19	1,56	0,63		
	(2,61)	(3,41)	(-0,53;2,36)	(2,02)	(3,09)	(-0,92;2,17)	0,12	
			0,38			0,26	(-0,94;1,18)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2037			0,3703	0,8196	
Altersgruppe 2								
								0,9398
<=45	48	36	31	30	12	11		
	2,44	2,81	0,74	2,53	2,25	0,91		
	(2,55)	(2,20)	(-0,20;1,68)	(2,79)	(2,05)	(-0,35;2,16)	-0,06	
			0,28			0,34	(-0,71;0,58)	
			0,1165			0,1377	0,8438	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,56	3,19	1,05	2,90	2,42	1,25		
	(2,69)	(3,16)	(0,27;1,82)	(2,84)	(1,88)	(-0,08;2,58)	-0,07	
			0,38			0,46	(-0,76;0,61)	
			0,0088			0,0630	0,8295	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	2,35	2,74	0,91	1,19	1,56	0,63		
	(2,61)	(3,41)	(-0,53;2,36)	(2,02)	(3,09)	(-0,92;2,17)	0,12	
			0,38			0,26	(-0,94;1,18)	
			0,2037			0,3703	0,8196	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,3157
Frauen	56	39	31	35	14	14		
	2,50	3,21	1,19	2,80	1,64	0,50		
	(2,73)	(3,06)	(-0,19;2,57)	(2,87)	(1,91)	(-0,56;1,56)	0,25	
			0,43			0,18	(-0,52;1,02)	
			0,0876			0,3251	0,5175	
Männer	139	97	89	66	19	17		
	2,48	2,92	0,85	2,24	2,47	1,35		
	(2,60)	(2,96)	(0,28;1,43)	(2,65)	(2,50)	(0,36;2,35)	-0,19	
			0,33			0,52	(-0,72;0,34)	
			0,0041			0,0108	0,4750	
Ethnie								
								0,4968
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,62	2,00	0,42	3,00	2,40	1,50		
	(3,09)	(1,91)	(-1,43;2,26)	(2,97)	(1,95)	(0,58;2,42)	-0,36	
			0,14			0,49	(-1,41;0,70)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,6292			0,0138	0,4807	
Kaukasisch	174	123	108	90	28	27		
	2,47	3,11	1,00	2,37	2,07	0,89		
	(2,58)	(3,06)	(0,42;1,58)	(2,71)	(2,36)	(0,09;1,69)	0,04	
			0,38			0,34	(-0,42;0,51)	
			0,0009			0,0310	0,8576	
ECOG-PS								
								0,8359
0	112	79	71	53	21	21		
	2,18	2,71	1,00	1,55	1,71	1,10		
	(2,53)	(2,97)	(0,31;1,69)	(2,28)	(2,22)	(0,20;1,99)	-0,04	
			0,41			0,45	(-0,59;0,51)	
			0,0053			0,0193	0,8892	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,90	3,40	0,86	3,42	2,83	0,70		
	(2,72)	(2,96)	(-0,06;1,77)	(2,86)	(2,29)	(-0,61;2,01)	0,06	
			0,31			0,25	(-0,70;0,81)	
			0,0654			0,2569	0,8809	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6095
Ja	36	28	22	24	6	6		
	3,47	3,57	0,18	2,54	1,00	0,83		
	(2,71)	(3,07)	(-1,01;1,37)	(3,19)	(1,67)	(-0,56;2,23)	-0,22	
			0,06			0,29	(-1,03;0,58)	
			0,7538			0,1852	0,5735	
Nein	156	107	97	76	27	25		
	2,19	2,79	1,09	2,38	2,37	1,00		
	(2,52)	(2,88)	(0,47;1,72)	(2,60)	(2,34)	(0,16;1,84)	0,04	
			0,43			0,39	(-0,47;0,54)	
			0,0007			0,0220	0,8872	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,33	10,00	3,00	4,00				
	(1,15)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,6008
Europa	112	75	67	55	15	14		
	2,53	2,99	0,96	2,62	1,93	0,57		
	(2,50)	(3,04)	(0,17;1,74)	(2,77)	(2,19)	(-0,17;1,31)	0,15	
			0,37			0,22	(-0,53;0,82)	
			0,0178			0,1197	0,6630	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,84	3,21	0,68	1,81	1,67	1,63		
	(2,93)	(3,03)	(-0,33;1,68)	(2,52)	(2,83)	(-0,47;3,72)	-0,34	
			0,24			0,58	(-1,14;0,46)	
			0,1814			0,1090	0,3980	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	1,54	2,58	1,37	3,07	2,89	1,00		
	(2,32)	(2,69)	(0,11;2,63)	(2,94)	(1,83)	(-0,68;2,68)	0,14	
			0,53			0,39	(-0,66;0,95)	
			0,0345			0,2060	0,7169	
RET-Mutationsstatus								
								0,8630

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	96	68	59	58	21	20		
	2,26	2,62	0,83	2,59	1,81	1,20		
	(2,46)	(2,45)	(0,12;1,55)	(2,95)	(2,18)	(0,17;2,23)	-0,14	
			0,31			0,45	(-0,65;0,37)	
			0,0235			0,0242	0,5869	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,70	4,52	2,58	1,70	2,00	2,00		
	(2,53)	(3,57)	(0,85;4,31)	(2,26)	(0,00)	(2,00;2,00)	0,23	
			1,04			0,81	(-1,97;2,44)	
			0,0058			<0,0001	0,8262	
Unbekannt	69	45	42	33	10	9		
	2,71	2,80	0,36	2,39	2,80	0,22		
	(2,89)	(3,20)	(-0,56;1,27)	(2,47)	(2,66)	(-0,62;1,06)	0,05	
			0,13			0,08	(-0,68;0,77)	
			0,4339			0,5588	0,8929	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8626
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,03	2,60	1,10	2,49	1,64	1,38		
	(2,29)	(2,52)	(0,30;1,91)	(2,88)	(2,34)	(0,16;2,61)	-0,11	
			0,44			0,55	(-0,77;0,55)	
			0,0083			0,0296	0,7353	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	3,00	3,51	0,85	2,10	1,92	0,91		
	(2,74)	(3,27)	(-0,32;2,02)	(2,73)	(1,98)	(-0,51;2,33)	-0,02	
			0,31			0,33	(-0,87;0,83)	
			0,1502			0,1852	0,9596	
Unbekannt	52	38	32	30	7	7		
	2,48	2,95	0,81	2,70	3,43	0,29		
	(2,86)	(3,19)	(-0,10;1,73)	(2,56)	(2,44)	(-0,87;1,45)	0,19	
			0,29			0,10	(-0,54;0,92)	
			0,0793			0,5686	0,5979	
MTC-Form								
								0,9812
Sporadisch	171	116	104	84	28	26		
	2,42	2,91	1,01	2,54	2,25	1,04		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,57)	(2,99)	(0,45;1,57)	(2,74)	(2,41)	(0,21;1,87)	-0,01	
			0,38			0,40	(-0,46;0,44)	
			0,0006			0,0160	0,9618	
Hereditär	9	8	5	8	3	3		
	2,56	3,50	0,80	2,50	1,33	1,00		
	(2,92)	(2,62)	(-2,86;4,46)	(3,38)	(0,58)	(-1,48;3,48)	-0,06	
			0,25			0,32	(-1,47;1,34)	
			0,5769			0,2254	0,9156	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	3,27	3,50	0,36	1,44	1,50	0,00		
	(3,20)	(3,23)	(-2,55;3,28)	(2,01)	(2,12)	(0,00;0,00)	0,13	
			0,13			0,00	(-2,35;2,61)	
			0,7869			n. b.	0,9111	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,2694
0	117	81	73	53	18	16		
	2,07	2,49	0,78	2,21	2,72	1,50		
	(2,43)	(2,63)	(0,18;1,38)	(2,60)	(2,52)	(0,32;2,68)	-0,29	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,31			0,60	(-0,85;0,27)	
			0,0117			0,0164	0,3041	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,94	3,00	0,78	3,00	1,83	1,00		
	(2,29)	(2,93)	(-1,06;2,62)	(3,24)	(1,47)	(-0,33;2,33)	-0,08	
			0,29			0,38	(-1,30;1,13)	
			0,3853			0,1106	0,8881	
>=2	46	34	29	30	9	9		
	3,24	4,21	1,45	2,50	1,11	0,00		
	(3,14)	(3,50)	(0,07;2,82)	(2,67)	(1,96)	(-1,02;1,02)	0,49	
			0,49			0,00	(-0,36;1,34)	
			0,0395			1,0000	0,2499	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2221
Ja	98	68	61	47	13	11		
	2,81	3,16	1,02	3,02	3,23	2,00		
	(2,81)	(3,14)	(0,20;1,83)	(3,02)	(2,74)	(0,30;3,70)	-0,34	
			0,35			0,69	(-1,04;0,36)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0153			0,0255	0,3355	
Nein	97	68	59	54	20	20		
	2,16	2,84	0,86	1,93	1,40	0,40		
	(2,41)	(2,83)	(0,12;1,61)	(2,36)	(1,60)	(-0,16;0,96)	0,19	
			0,36			0,17	(-0,36;0,75)	
			0,0244			0,1485	0,4858	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,4726
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,00	5,50	2,50	5,00				
	(1,41)	(4,95)	(-54,7;59,68)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,6772			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	3,05	3,13	0,93	2,80	2,46	1,50		
	(2,74)	(3,18)	(0,13;1,72)	(2,98)	(2,57)	(0,21;2,79)	-0,20	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,33			0,53	(-0,84;0,43)	
			0,0232			0,0261	0,5244	
Keine Knochenmetastasen	94	72	63	54	20	19		
	1,89	2,82	0,90	2,07	1,90	0,63		
	(2,43)	(2,76)	(0,14;1,67)	(2,48)	(2,10)	(-0,24;1,50)	0,11	
			0,37			0,26	(-0,49;0,71)	
			0,0214			0,1439	0,7113	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,5411
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,21	3,94	0,31	4,67	3,71	1,00		
	(2,82)	(3,11)	(-0,97;1,60)	(3,09)	(2,14)	(-1,39;3,39)	-0,24	
			0,11			0,35	(-1,24;0,76)	
			0,6239			0,3450	0,6336	
Niedrig	126	83	82	78	23	23		
	1,76	2,64	1,12	1,85	1,70	1,00		
	(2,21)	(2,87)	(0,54;1,70)	(2,32)	(2,12)	(0,24;1,76)	0,05	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,50			0,44	(-0,46;0,57)	
			0,0002			0,0123	0,8347	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6861
<6 Monate	66	41	36	30	10	9		
	2,41	2,66	0,94	2,40	3,20	1,33		
	(2,77)	(2,86)	(-0,12;2,01)	(2,66)	(2,53)	(-0,91;3,57)	-0,14	
			0,34			0,49	(-1,00;0,71)	
			0,0809			0,2073	0,7389	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	2,49	3,15	0,94	2,49	1,65	0,82		
	(2,55)	(3,03)	(0,29;1,59)	(2,78)	(2,04)	(0,21;1,42)	0,05	
			0,36			0,31	(-0,45;0,54)	
			0,0049			0,0106	0,8523	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,2536
Ja	70	50	43	46	14	14		
	3,06	3,68	1,16	2,67	1,50	0,43		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,82)	(3,23)	(0,10;2,23)	(2,87)	(1,79)	(-0,38;1,24)	0,26	
			0,41			0,15	(-0,41;0,93)	
			0,0329			0,2722	0,4442	
Nein	125	86	77	55	19	17		
	2,17	2,60	0,82	2,24	2,58	1,41		
	(2,47)	(2,77)	(0,19;1,45)	(2,62)	(2,52)	(0,29;2,53)	-0,24	
			0,33			0,56	(-0,80;0,33)	
			0,0113			0,0168	0,4095	
RAS Mutationsstatus								
								0,1944
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	4,09	4,70	1,25	4,00				
	(3,05)	(4,11)	(-2,18;4,68)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,41			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,4167			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	2,11	3,91	2,39	1,36	2,60	1,00		
	(2,34)	(3,18)	(1,06;3,72)	(2,21)	(1,95)	(-1,48;3,48)	0,60	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,04			0,43	(-0,80;2,01)	
			0,0010			0,3262	0,3879	
Unbekannt	139	94	84	85	28	26		
	2,48	2,51	0,43	2,58	2,04	0,96		
	(2,65)	(2,65)	(-0,14;1,00)	(2,78)	(2,35)	(0,18;1,74)	-0,20	
			0,16			0,36	(-0,60;0,21)	
			0,1379			0,0176	0,3402	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	3,88	3,71	0,60	4,00				
	(2,90)	(4,39)	(-3,84;5,04)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,21			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,7267			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,11	5,07	3,67	1,13	2,00	2,00		
	(2,26)	(3,15)	(1,39;5,94)	(1,89)	(0,00)	(2,00;2,00)	0,77	
			1,70			0,93	(-1,87;3,41)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0045			<0,0001	0,5359	
Neg-Unb	3 3,33 (2,89)	2 3,50 (4,95)	2 1,00 (-11,7;13,71) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

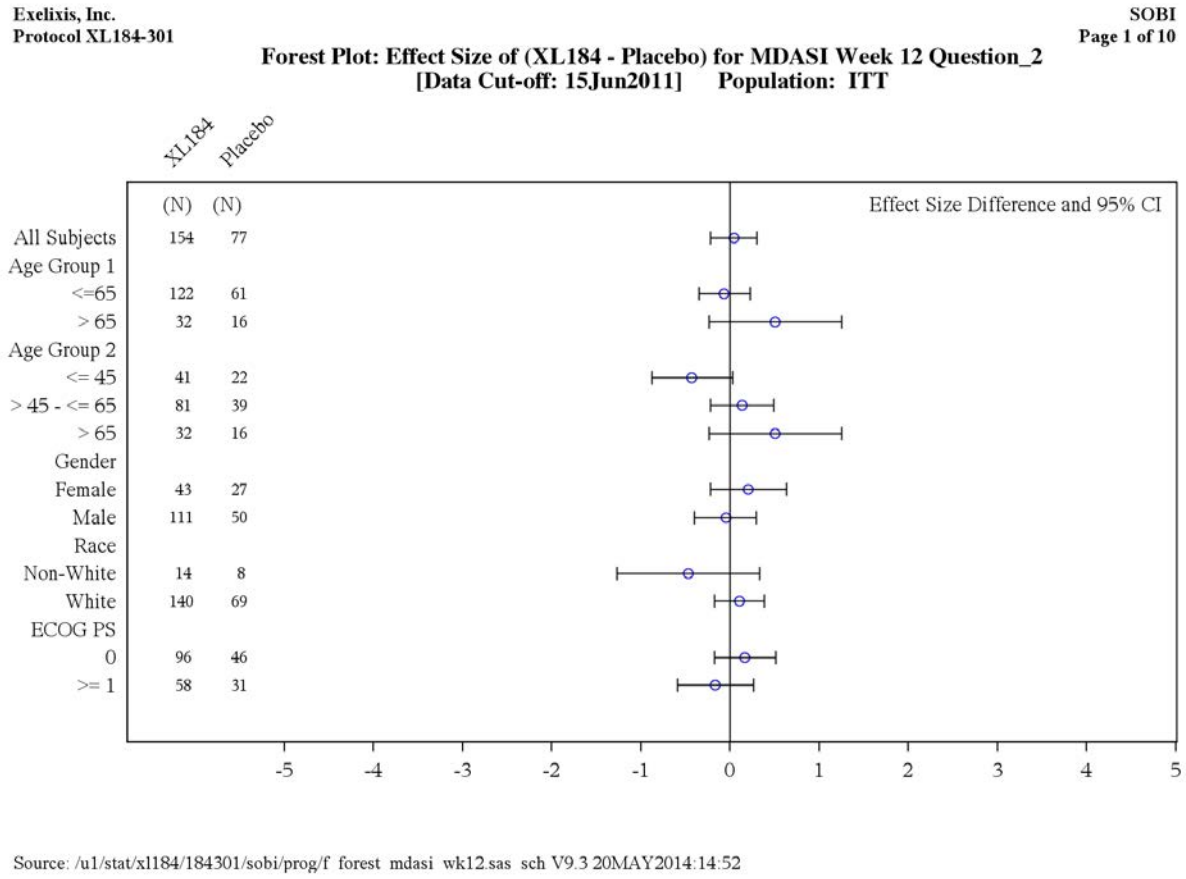


Abbildung 4-30: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

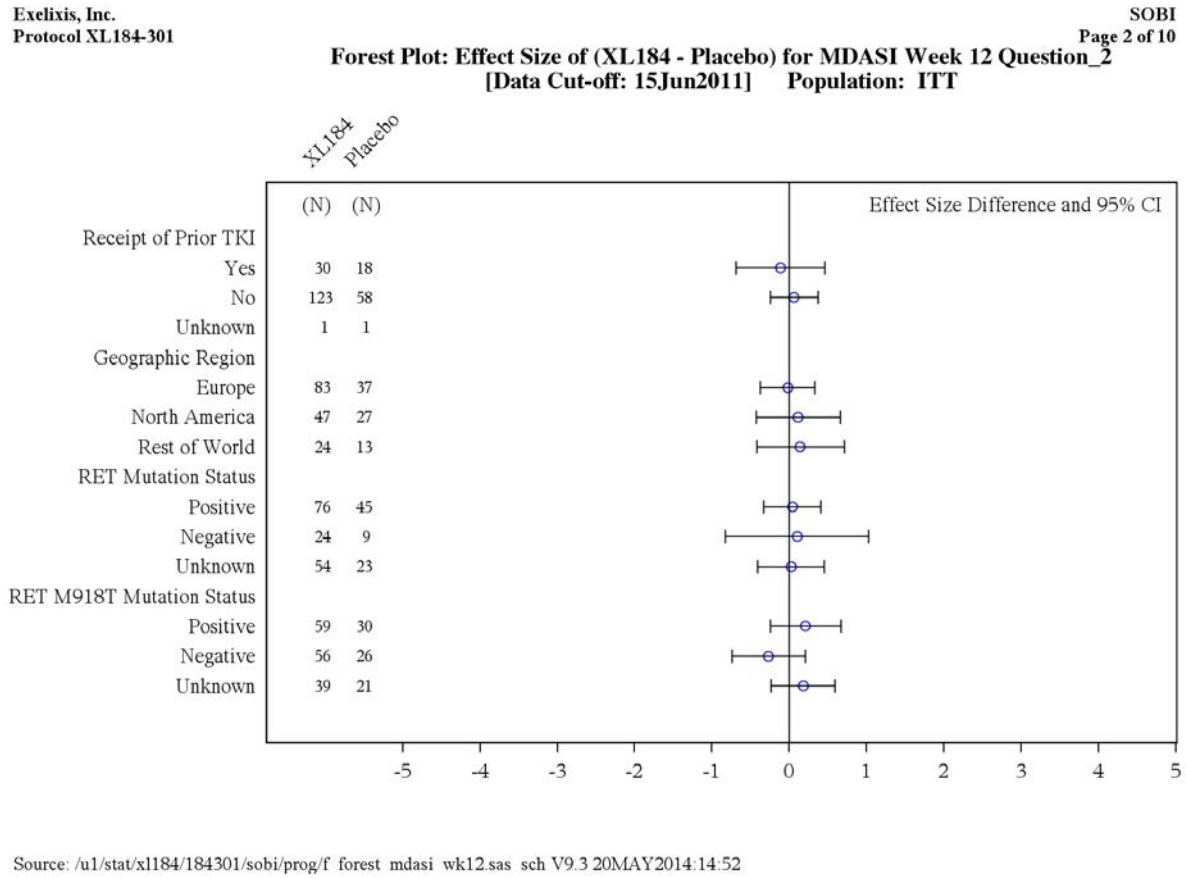


Abbildung 4-31: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

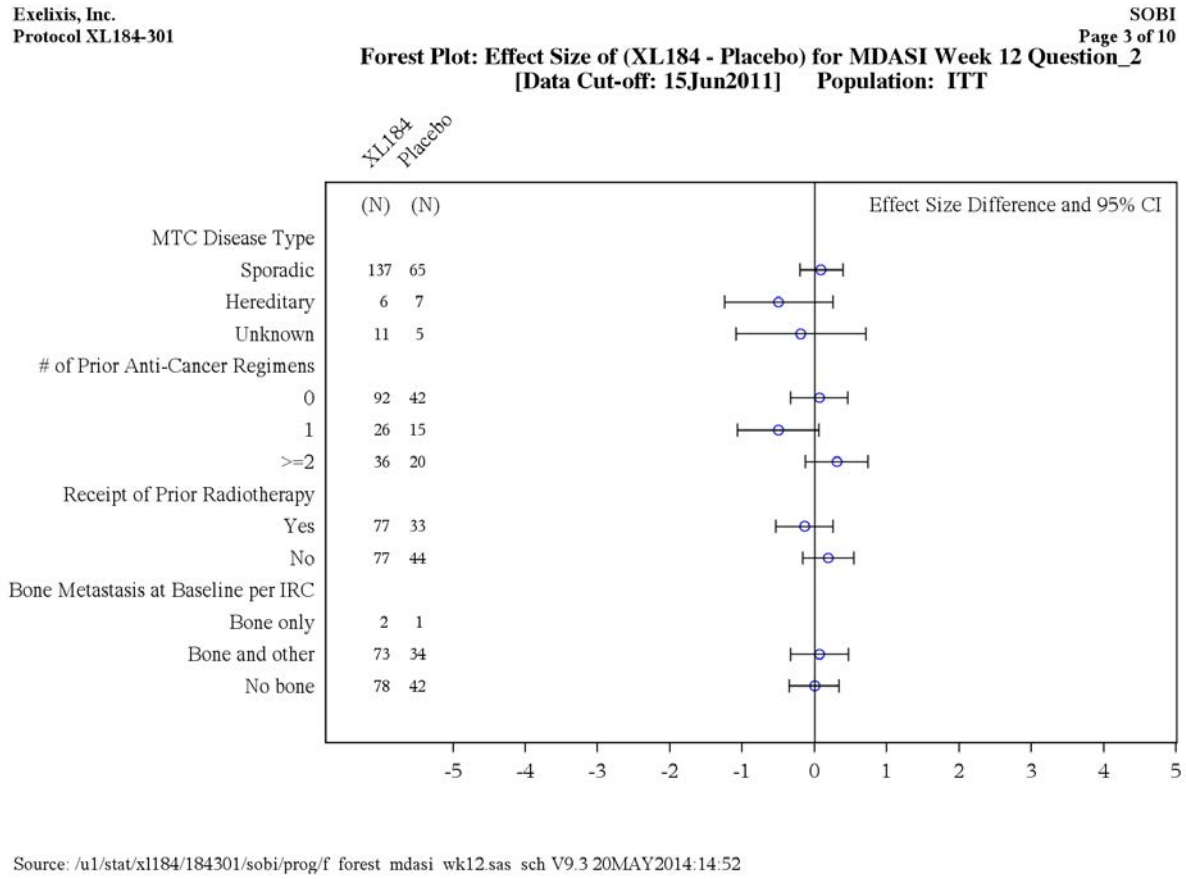


Abbildung 4-32: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

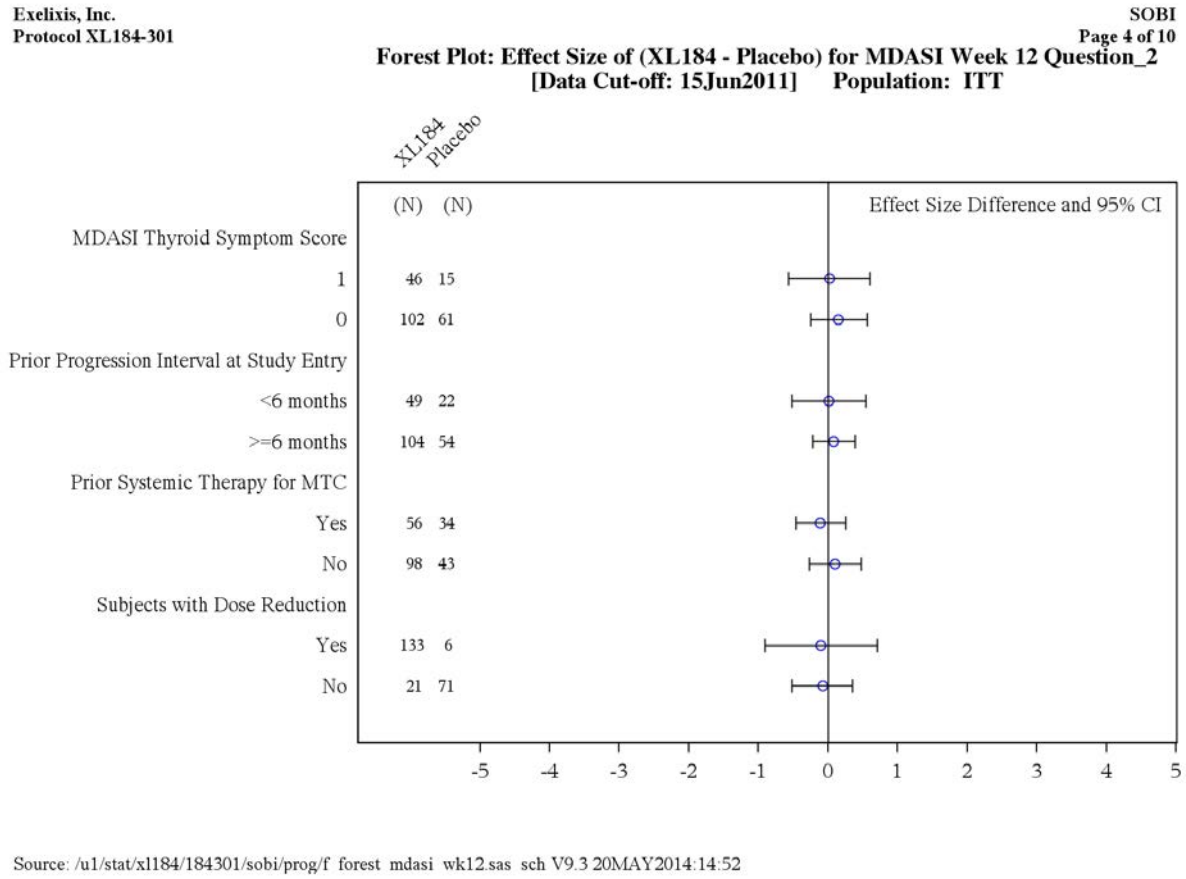


Abbildung 4-33: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

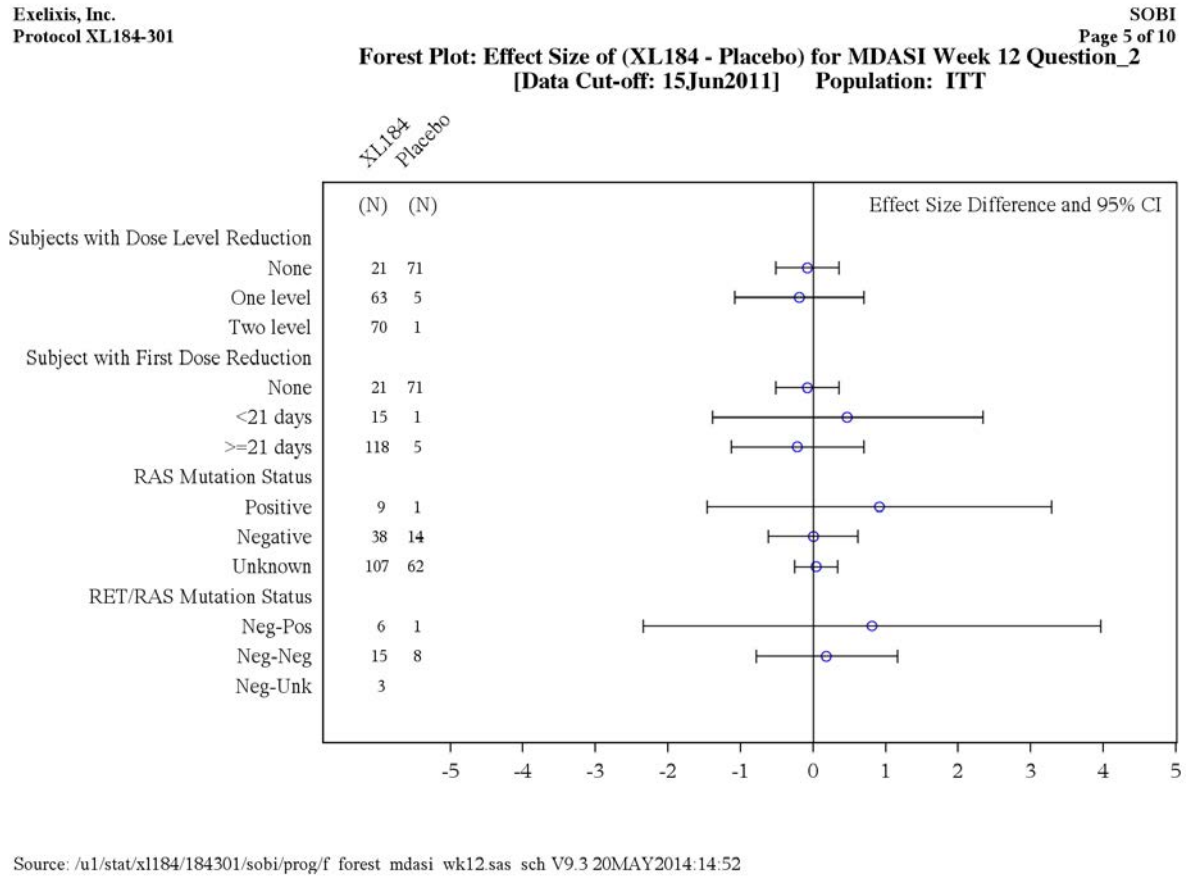


Abbildung 4-34: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-314: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	194	174	154	101	83	77		
	3,81	4,89	1,16	3,30	4,37	1,05		
	(2,76)	(2,68)	(0,72;1,59)	(2,66)	(2,83)	(0,54;1,56)	0,04	
			0,42			0,39	(-0,22;0,30)	
			<0,0001			0,0001	0,7748	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,1243
≤ 65	155	135	122	80	64	61		
	4,12	4,96	0,90	3,45	4,64	1,08		
	(2,81)	(2,68)	(0,43;1,37)	(2,68)	(2,89)	(0,50;1,66)	-0,07	
			0,33			0,39	(-0,35;0,22)	
			0,0002			0,0004	0,6470	
> 65	39	39	32	21	19	16		
	2,62	4,67	2,13	2,71	3,47	0,94		
	(2,23)	(2,73)	(1,02;3,23)	(2,57)	(2,48)	(-0,28;2,16)	0,50	
			0,90			0,40	(-0,24;1,25)	
			0,0005			0,1229	0,1784	
Altersgruppe 2								
								0,0538
≤45	49	45	41	30	24	22		
	4,04	4,47	0,29	3,33	4,88	1,50		
	(2,99)	(2,54)	(-0,44;1,03)	(2,50)	(2,95)	(0,35;2,65)	-0,43	
			0,10			0,53	(-0,88;0,03)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4253			0,0131	0,0641	
45 - 65	106	90	81	50	40	39		
	4,15	5,20	1,21	3,52	4,50	0,85		
	(2,73)	(2,73)	(0,61;1,81)	(2,81)	(2,88)	(0,18;1,51)	0,13	
			0,44			0,31	(-0,22;0,49)	
			0,0001			0,0143	0,4608	
> 65	39	39	32	21	19	16		
	2,62	4,67	2,13	2,71	3,47	0,94		
	(2,23)	(2,73)	(1,02;3,23)	(2,57)	(2,48)	(-0,28;2,16)	0,50	
			0,90			0,40	(-0,24;1,25)	
			0,0005			0,1229	0,1784	
Geschlecht								
								0,3645
Frauen	55	53	43	35	29	27		
	4,13	5,11	1,28	4,63	5,55	0,70		
	(2,84)	(2,60)	(0,46;2,10)	(2,91)	(2,78)	(-0,14;1,55)	0,20	
			0,45			0,25	(-0,22;0,63)	
			0,0031			0,1002	0,3493	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	121	111	66	54	50		
	3,69	4,79	1,11	2,59	3,74	1,24		
	(2,73)	(2,73)	(0,58;1,63)	(2,24)	(2,67)	(0,58;1,90)	-0,05	
			0,43			0,48	(-0,40;0,29)	
			<0,0001			0,0004	0,7708	
Ethnie								
								0,1490
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	4,14	4,13	0,14	3,27	5,44	1,63		
	(3,15)	(2,45)	(-1,61;1,89)	(3,20)	(2,74)	(-0,10;3,35)	-0,47	
			0,05			0,51	(-1,27;0,33)	
			0,8629			0,0614	0,2356	
Kaukasisch	173	159	140	90	74	69		
	3,77	4,96	1,26	3,30	4,24	0,99		
	(2,72)	(2,70)	(0,80;1,71)	(2,61)	(2,83)	(0,44;1,53)	0,10	
			0,47			0,37	(-0,18;0,38)	
			<0,0001			0,0006	0,4749	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,2315
0	111	105	96	53	49	46		
	3,39	4,92	1,54	2,58	3,71	1,11		
	(2,74)	(2,79)	(1,01;2,07)	(2,39)	(2,84)	(0,40;1,82)	0,16	
			0,59			0,42	(-0,18;0,51)	
			<0,0001			0,0030	0,3453	
>=1	83	69	58	48	34	31		
	4,39	4,84	0,52	4,08	5,32	0,97		
	(2,71)	(2,54)	(-0,24;1,27)	(2,75)	(2,57)	(0,21;1,73)	-0,17	
			0,19			0,36	(-0,59;0,26)	
			0,1748			0,0144	0,4418	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8436
Ja	36	37	30	24	18	18		
	4,25	5,00	0,53	3,92	4,50	0,83		
	(2,55)	(2,70)	(-0,45;1,51)	(2,65)	(3,07)	(-0,26;1,93)	-0,12	
			0,21			0,32	(-0,69;0,46)	
			0,2745			0,1269	0,6863	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	155	135	123	76	64	58		
	3,63	4,84	1,32	3,04	4,30	1,16		
	(2,74)	(2,67)	(0,82;1,81)	(2,61)	(2,79)	(0,55;1,76)	0,06	
			0,49			0,43	(-0,25;0,37)	
			<0,0001			0,0003	0,7001	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	8,33	6,50	0,00	8,00	7,00	-1,00		
	(2,89)	(4,95)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,8645
Europa	111	93	83	55	40	37		
	3,88	4,80	0,94	3,09	4,23	1,00		
	(2,83)	(2,83)	(0,35;1,53)	(2,70)	(2,85)	(0,31;1,69)	-0,02	
			0,34			0,36	(-0,38;0,33)	
			0,0022			0,0054	0,9043	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	3,75	5,35	1,77	2,74	4,24	1,48		
	(2,68)	(2,40)	(0,90;2,63)	(2,14)	(3,03)	(0,46;2,51)	0,11	
			0,70			0,59	(-0,43;0,66)	
			0,0002			0,0063	0,6786	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	3,65	4,17	0,71	5,20	5,07	0,31		
	(2,76)	(2,63)	(-0,28;1,70)	(2,83)	(2,40)	(-0,91;1,53)	0,14	
			0,25			0,11	(-0,42;0,71)	
			0,1532			0,5922	0,6069	
RET-Mutationsstatus								
								0,9927
Positiv	96	85	76	58	48	45		
	3,80	4,88	1,14	3,41	4,31	1,04		
	(2,74)	(2,62)	(0,46;1,83)	(2,74)	(2,87)	(0,40;1,69)	0,04	
			0,42			0,38	(-0,33;0,41)	
			0,0013			0,0021	0,8445	
Negativ	29	29	24	10	9	9		
	4,38	5,07	1,21	3,50	4,44	1,00		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,35)	(2,67)	(0,13;2,29)	(1,27)	(3,05)	(-0,76;2,76)	0,10	
			0,56			0,47	(-0,83;1,02)	
			0,0297			0,2268	0,8318	
Unbekannt	69	60	54	33	26	23		
	3,59	4,82	1,15	3,03	4,46	1,09		
	(2,96)	(2,82)	(0,46;1,83)	(2,87)	(2,79)	(-0,02;2,19)	0,02	
			0,39			0,37	(-0,41;0,45)	
			0,0015			0,0537	0,9228	
RET-M918T-Mutationsstatus								
Positiv								0,2601
	74	65	59	41	33	30		
	3,72	4,92	1,37	3,17	3,91	0,80		
	(2,70)	(2,68)	(0,57;2,17)	(2,67)	(2,95)	(0,02;1,58)	0,21	
			0,51			0,30	(-0,25;0,67)	
Negativ	67	63	56	30	27	26		
	4,24	4,86	0,71	3,10	4,56	1,42		
	(2,63)	(2,48)	(0,01;1,42)	(2,66)	(2,87)	(0,33;2,51)	-0,27	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,27			0,54	(-0,74;0,21)	
			0,0472			0,0126	0,2639	
Unbekannt	53	46	39	30	23	21		
	3,42	4,89	1,46	3,67	4,83	0,95		
	(2,98)	(3,01)	(0,69;2,23)	(2,71)	(2,62)	(0,08;1,82)	0,18	
			0,51			0,33	(-0,24;0,59)	
			0,0005			0,0334	0,4026	
MTC-Form								
Sporadisch								0,4239
	169	155	137	84	71	65		
	3,76	4,86	1,28	3,31	4,38	1,03		
	(2,70)	(2,72)	(0,81;1,76)	(2,70)	(2,87)	(0,45;1,61)	0,09	
			0,48			0,38	(-0,20;0,39)	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	4,10	4,71	-0,17	4,00	5,00	1,43		
	(3,38)	(3,15)	(-1,56;1,23)	(2,93)	(2,65)	(-0,76;3,62)	-0,50	
			-0,05			0,45	(-1,25;0,25)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,7711			0,1619	0,1728	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	4,27	5,33	0,27	2,56	3,40	0,80		
	(3,15)	(2,10)	(-1,43;1,97)	(2,07)	(2,88)	(-0,24;1,84)	-0,19	
			0,10			0,29	(-1,09;0,71)	
			0,7285			0,0993	0,6618	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
	116	101	92	53	47	42		
0	3,39	4,72	1,50	2,64	4,02	1,33		
	(2,66)	(2,70)	(0,92;2,08)	(2,35)	(2,79)	(0,54;2,13)	0,07	
			0,59			0,52	(-0,33;0,46)	
			<0,0001			0,0015	0,7444	
	116	101	92	53	47	42		
1	32	30	26	18	15	15		
	4,31	4,57	-0,04	4,56	6,20	1,33		
	(2,63)	(2,81)	(-1,04;0,96)	(2,87)	(2,48)	(0,16;2,51)	-0,50	
			-0,01			0,49	(-1,07;0,06)	
			0,9374			0,0293	0,0802	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	46	43	36	30	21	20		
	4,54	5,51	1,14	3,70	3,86	0,25		
	(2,96)	(2,52)	(0,27;2,01)	(2,79)	(2,76)	(-0,44;0,94)	0,31	
			0,39			0,09	(-0,13;0,74)	
			0,0119			0,4600	0,1629	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2158
Ja	97	86	77	47	37	33		
	4,12	4,98	0,92	3,55	5,00	1,30		
	(2,70)	(2,55)	(0,33;1,52)	(2,52)	(2,80)	(0,46;2,15)	-0,14	
			0,35			0,49	(-0,54;0,25)	
			0,0029			0,0036	0,4750	
Nein	97	88	77	54	46	44		
	3,51	4,81	1,39	3,07	3,87	0,86		
	(2,81)	(2,82)	(0,74;2,04)	(2,79)	(2,79)	(0,20;1,52)	0,19	
			0,50			0,31	(-0,17;0,54)	
			<0,0001			0,0116	0,2939	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,9105
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	5,50	7,50	2,00	5,00	8,00	3,00		
	(2,12)	(0,71)	(-10,7;14,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2952			n. b.	0,6667	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	82	73	46	38	34		
	3,72	4,98	1,45	3,35	4,68	1,26		
	(2,52)	(2,80)	(0,80;2,10)	(2,88)	(2,91)	(0,53;2,00)	0,07	
			0,55			0,48	(-0,33;0,47)	
			<0,0001			0,0014	0,7287	
Keine Knochenmetastasen	94	89	78	54	44	42		
	3,89	4,74	0,82	3,22	4,02	0,83		
	(3,02)	(2,60)	(0,21;1,43)	(2,50)	(2,73)	(0,09;1,58)	-0,00	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,29			0,29	(-0,35;0,34)	
			0,0095			0,0291	0,9796	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,7457
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	6,16	6,39	0,24	6,76	7,27	0,20		
	(2,40)	(2,30)	(-0,46;0,94)	(1,67)	(1,53)	(-0,67;1,07)	0,02	
			0,11			0,09	(-0,57;0,60)	
			0,4952			0,6289	0,9524	
Niedrig	127	103	102	78	61	61		
	2,72	4,23	1,63	2,23	3,52	1,31		
	(2,22)	(2,59)	(1,08;2,17)	(1,82)	(2,59)	(0,71;1,91)	0,15	
			0,78			0,63	(-0,25;0,56)	
			<0,0001			<0,0001	0,4585	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8007
<6 Monate	67	54	49	30	24	22		
	3,40	4,35	1,16	3,53	4,67	1,14		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,54)	(2,56)	(0,41;1,92)	(2,90)	(2,94)	(-0,21;2,48)	0,01	
			0,44			0,43	(-0,52;0,54)	
			0,0032			0,0930	0,9697	
≥ 6 Monate	125	119	104	70	58	54		
	4,02	5,17	1,17	3,24	4,24	0,94		
	(2,86)	(2,70)	(0,62;1,72)	(2,56)	(2,82)	(0,44;1,45)	0,08	
			0,43			0,34	(-0,22;0,39)	
			<0,0001			0,0004	0,5914	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4375
Ja	71	65	56	46	35	34		
	4,34	4,89	0,50	3,85	4,74	0,79		
	(2,80)	(2,72)	(-0,18;1,18)	(2,72)	(2,85)	(0,16;1,42)	-0,11	
			0,18			0,29	(-0,46;0,25)	
			0,1448			0,0151	0,5554	
Nein	123	109	98	55	48	43		
	3,51	4,89	1,53	2,84	4,10	1,26		
	(2,71)	(2,68)	(0,97;2,09)	(2,54)	(2,82)	(0,47;2,05)	0,10	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,58			0,47	(-0,27;0,48)	
			<0,0001			0,0025	0,5846	
RAS Mutationsstatus								
								0,8040
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	5,18	5,36	0,89	3,00	1,00	-1,00		
	(2,14)	(2,66)	(-0,67;2,45)	(1,41)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,91	
			0,43			-0,48	(-1,46;3,28)	
			0,2249			n. b.	0,4026	
Negativ	44	45	38	14	15	14		
	3,89	4,82	1,13	3,71	4,73	1,14		
	(2,69)	(2,78)	(0,31;1,95)	(2,23)	(2,69)	(-0,39;2,68)	-0,00	
			0,44			0,44	(-0,62;0,61)	
			0,0082			0,1314	0,9887	
Unbekannt	139	118	107	85	67	62		
	3,68	4,87	1,19	3,24	4,34	1,06		
	(2,82)	(2,67)	(0,63;1,74)	(2,76)	(2,87)	(0,51;1,62)	0,04	
			0,42			0,38	(-0,26;0,34)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,0003	0,7739	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,6740
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	4,63	4,38	0,67	3,00	1,00	-1,00		
	(2,13)	(2,39)	(-1,79;3,12)	(1,41)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,81	
			0,32			-0,49	(-2,34;3,96)	
			0,5160			n. b.	0,5385	
Neg-Neg	18	18	15	8	8	8		
	4,17	5,39	1,67	3,63	4,88	1,25		
	(2,60)	(2,83)	(0,27;3,07)	(1,30)	(2,95)	(-0,69;3,19)	0,18	
			0,73			0,54	(-0,79;1,16)	
			0,0229			0,1705	0,7025	
Neg-Unb	3 5,00 (1,73)	3 5,00 (3,00)	3 0,00 (-8,61;8,61) n. b. 1,0000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q2.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

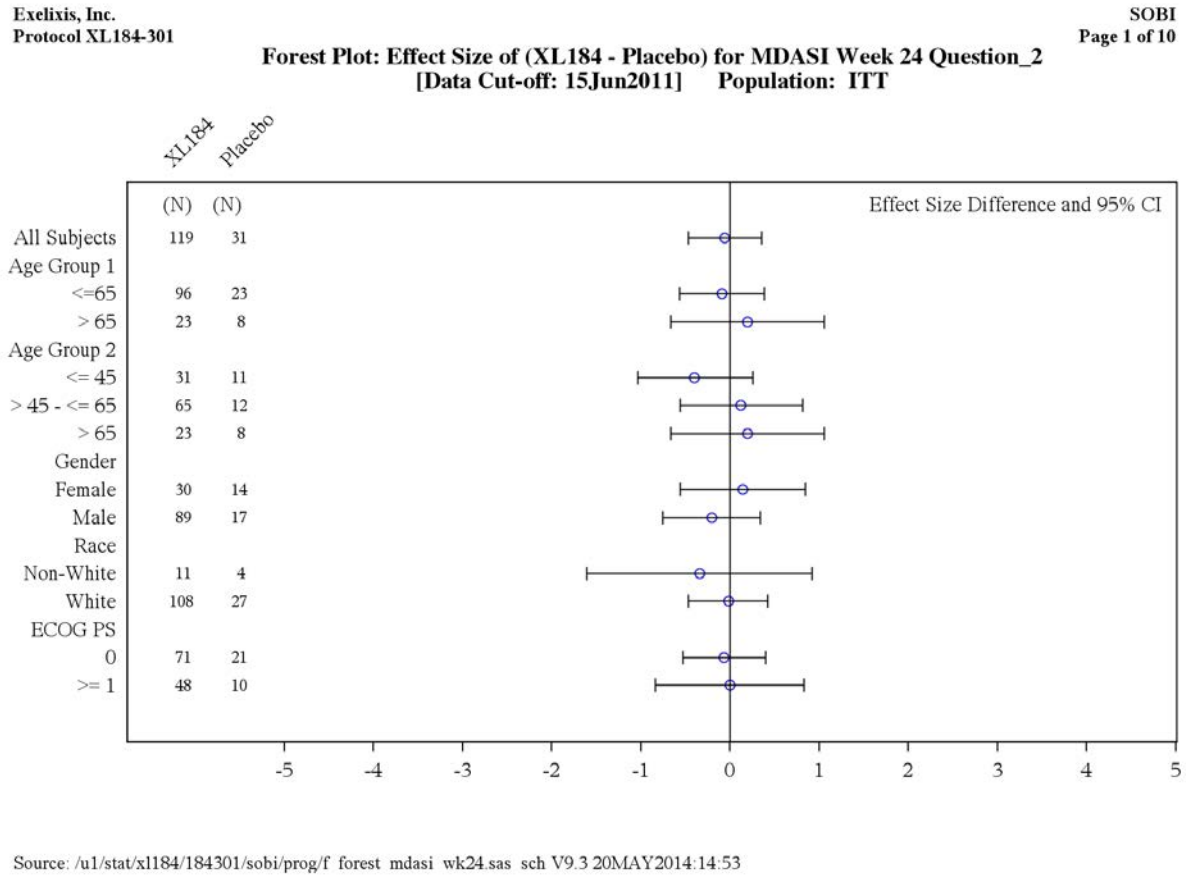


Abbildung 4-35: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

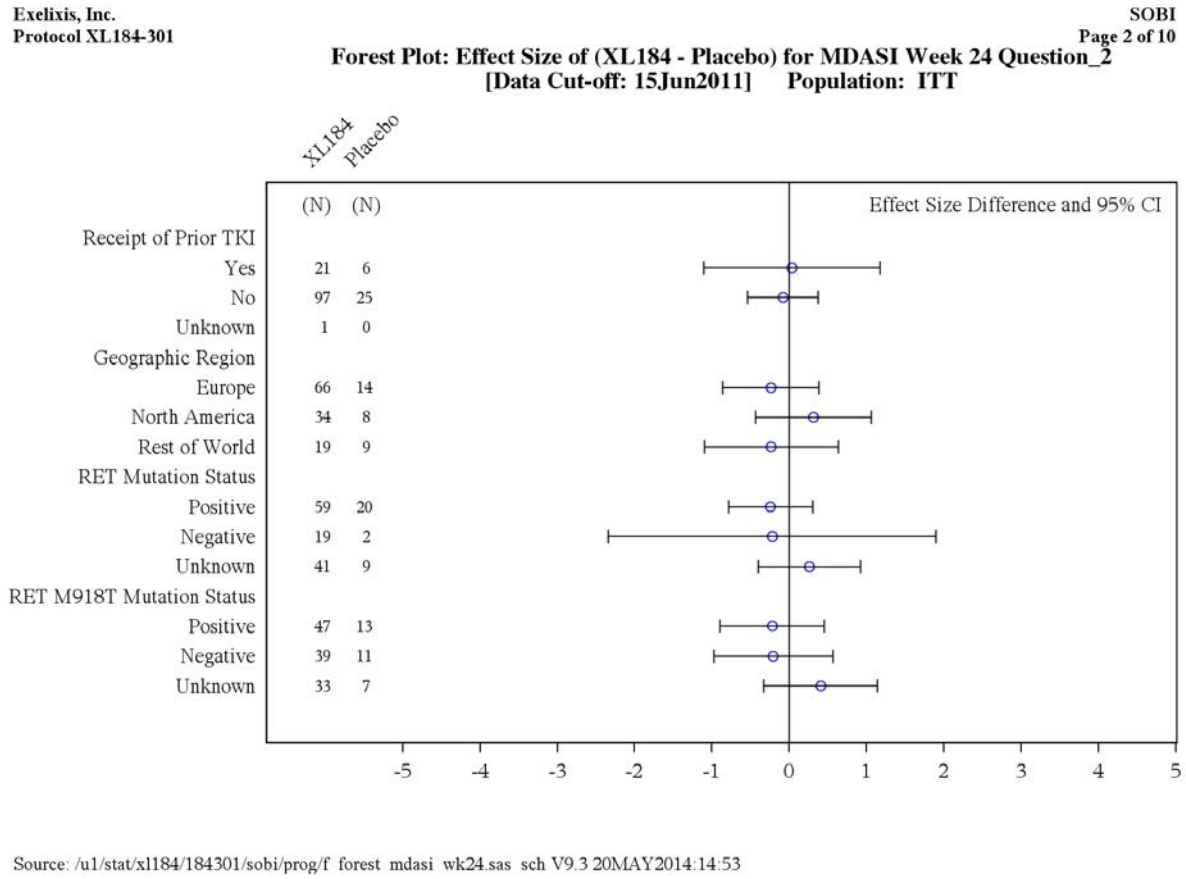


Abbildung 4-36: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

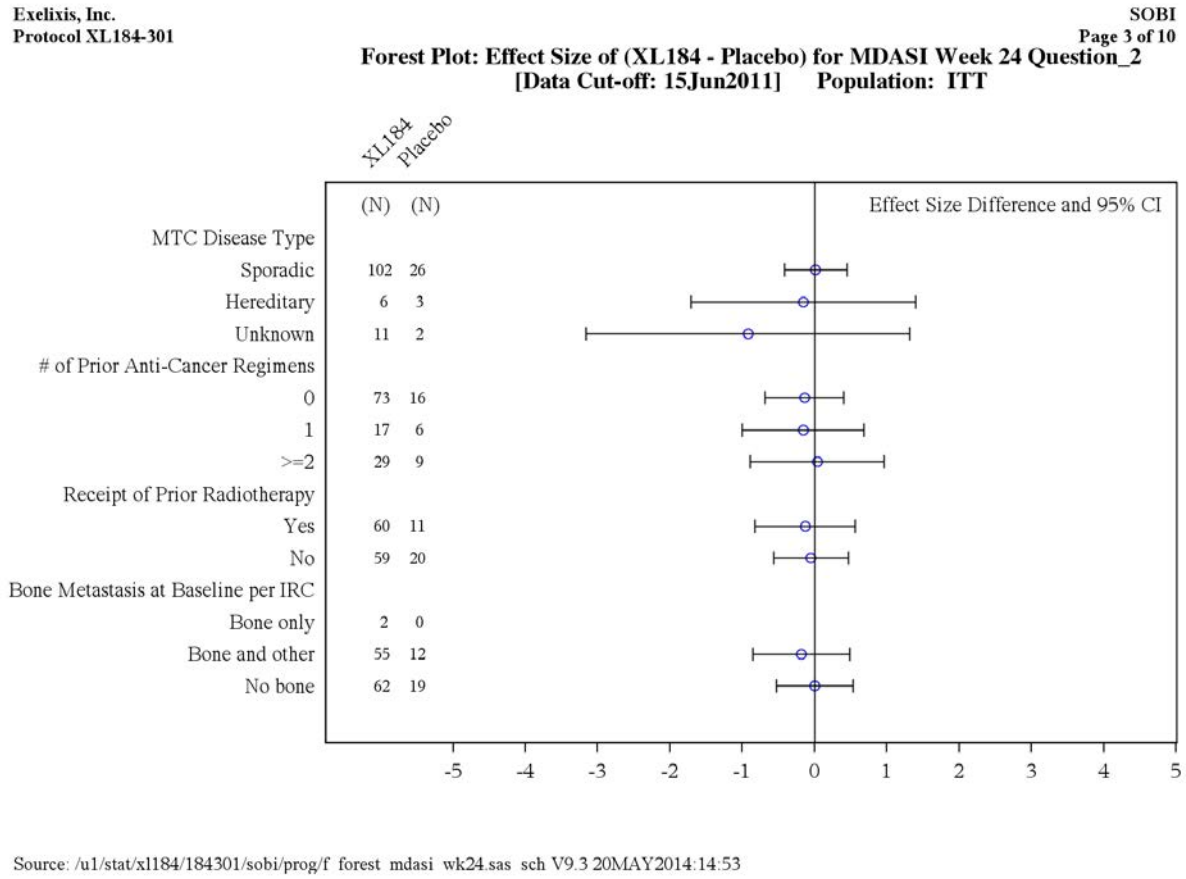


Abbildung 4-37: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

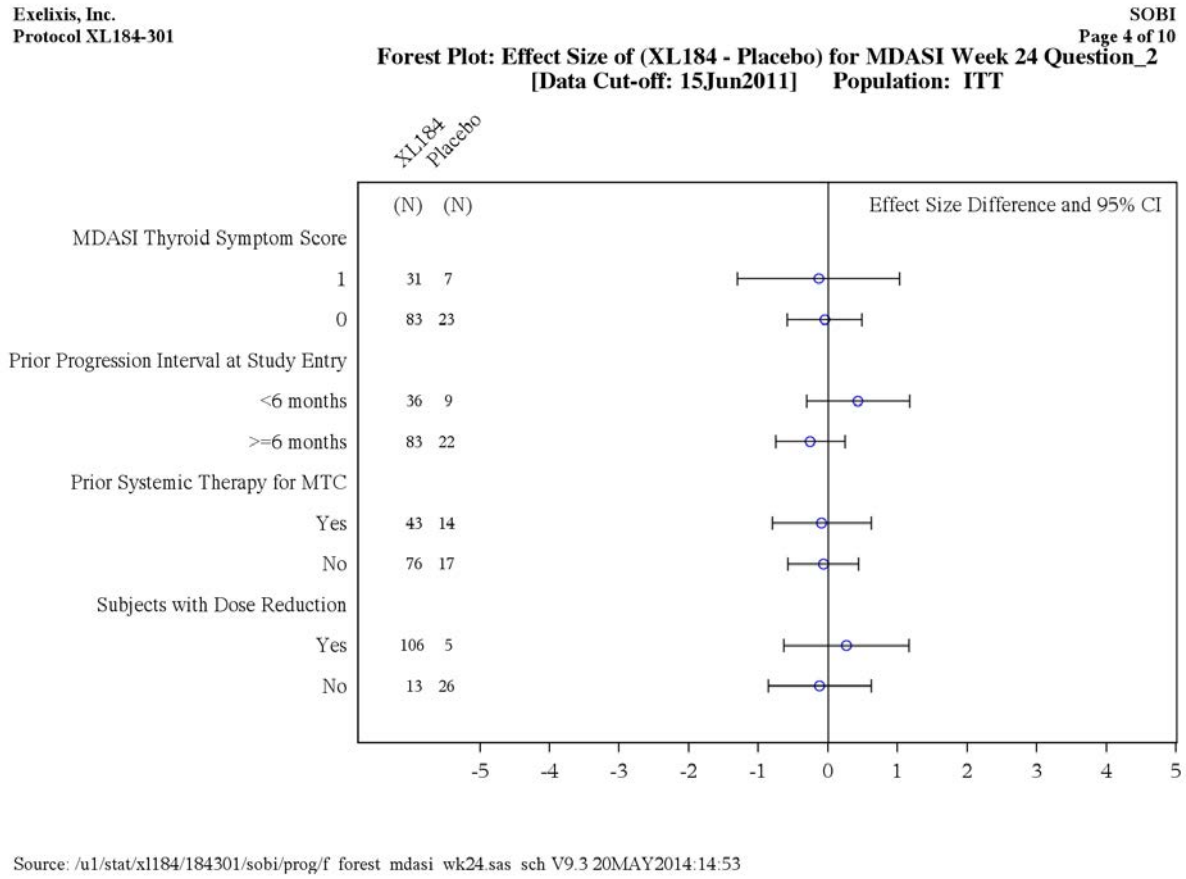


Abbildung 4-38: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

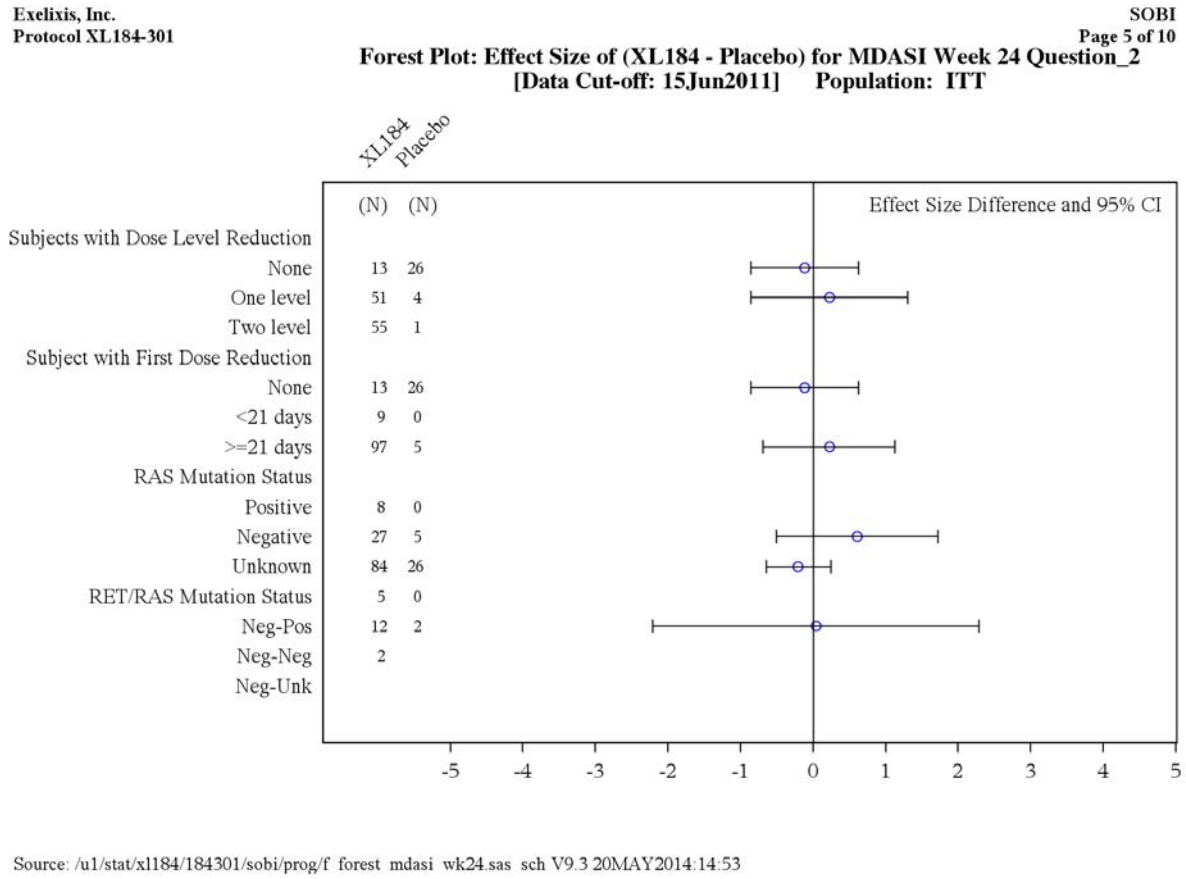


Abbildung 4-39: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24
Quelle: f8.1_q2_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-315: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Fatigue (schwere Erschöpfung), Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	135	119	101	33	31		
	3,81	4,20	0,74	3,30	4,21	0,90		
	(2,76)	(2,71)	(0,23;1,25)	(2,66)	(2,75)	(-0,12;1,92)	-0,06	
			0,27			0,33	(-0,47;0,35)	
			0,0049			0,0810	0,7729	
Altersgruppe 1								
								0,5889
<= 65	155	108	96	80	24	23		
	4,12	4,35	0,48	3,45	4,38	0,74		
	(2,81)	(2,77)	(-0,10;1,06)	(2,68)	(2,76)	(-0,55;2,02)	-0,09	
			0,17			0,27	(-0,57;0,38)	
			0,1020			0,2458	0,6969	
> 65	39	27	23	21	9	8		
	2,62	3,59	1,83	2,71	3,78	1,38		
	(2,23)	(2,42)	(0,76;2,89)	(2,57)	(2,82)	(-0,52;3,27)	0,19	
			0,78			0,58	(-0,67;1,05)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0018			0,1295	0,6525	
Altersgruppe 2								
								0,4586
<=45	49	35	31	30	12	11		
	4,04	4,23	0,06	3,33	4,67	1,18		
	(2,99)	(2,67)	(-0,85;0,98)	(2,50)	(2,64)	(-0,67;3,03)	-0,40	
			0,02			0,42	(-1,04;0,25)	
			0,8862			0,1846	0,2203	
45 - 65	106	73	65	50	12	12		
	4,15	4,41	0,68	3,52	4,08	0,33		
	(2,73)	(2,83)	(-0,07;1,42)	(2,81)	(2,97)	(-1,72;2,38)	0,12	
			0,25			0,12	(-0,56;0,81)	
			0,0731			0,7274	0,7192	
> 65	39	27	23	21	9	8		
	2,62	3,59	1,83	2,71	3,78	1,38		
	(2,23)	(2,42)	(0,76;2,89)	(2,57)	(2,82)	(-0,52;3,27)	0,19	
			0,78			0,58	(-0,67;1,05)	
			0,0018			0,1295	0,6525	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,4220
Frauen	55	38	30	35	14	14		
	4,13	4,37	0,90	4,63	5,36	0,50		
	(2,84)	(2,74)	(-0,18;1,98)	(2,91)	(2,71)	(-1,48;2,48)	0,14	
			0,31			0,17	(-0,56;0,84)	
			0,0991			0,5954	0,6895	
Männer	139	97	89	66	19	17		
	3,69	4,13	0,69	2,59	3,37	1,24		
	(2,73)	(2,71)	(0,10;1,28)	(2,24)	(2,52)	(0,12;2,35)	-0,21	
			0,27			0,48	(-0,76;0,34)	
			0,0234			0,0318	0,4458	
Ethnie								
								0,5593
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	5	4		
	4,14	2,75	-0,09	3,27	3,00	1,00		
	(3,15)	(2,01)	(-2,31;2,13)	(3,20)	(2,00)	(-3,31;5,31)	-0,34	
			-0,03			0,32	(-1,61;0,92)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,9290			0,5137	0,5661	
Kaukasisch	173	123	108	90	28	27		
	3,77	4,34	0,82	3,30	4,43	0,89		
	(2,72)	(2,74)	(0,30;1,35)	(2,61)	(2,83)	(-0,24;2,01)	-0,02	
			0,31			0,33	(-0,47;0,42)	
			0,0025			0,1167	0,9139	
ECOG-PS								
								0,8897
0	111	79	71	53	21	21		
	3,39	4,06	0,97	2,58	3,76	1,14		
	(2,74)	(2,87)	(0,40;1,55)	(2,39)	(2,61)	(-0,08;2,37)	-0,07	
			0,37			0,43	(-0,53;0,40)	
			0,0012			0,0656	0,7829	
≥1	83	56	48	48	12	10		
	4,39	4,39	0,40	4,08	5,00	0,40		
	(2,71)	(2,48)	(-0,56;1,35)	(2,75)	(2,92)	(-1,79;2,59)	-0,00	
			0,15			0,15	(-0,84;0,83)	
			0,4100			0,6892	0,9971	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8390
Ja	36	27	21	24	6	6		
	4,25	4,56	0,24	3,92	2,83	0,17		
	(2,55)	(2,79)	(-1,13;1,60)	(2,65)	(2,48)	(-3,43;3,77)	0,03	
			0,09			0,06	(-1,11;1,17)	
			0,7198			0,9099	0,9606	
Nein	155	107	97	76	27	25		
	3,63	4,06	0,86	3,04	4,52	1,08		
	(2,74)	(2,65)	(0,29;1,42)	(2,61)	(2,75)	(-0,02;2,18)	-0,08	
			0,32			0,40	(-0,54;0,37)	
			0,0032			0,0536	0,7183	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	8,33	10,00	0,00	8,00				
	(2,89)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,5340
Europa	111	74	66	55	15	14		
	3,88	4,07	0,55	3,09	4,33	1,21		
	(2,83)	(2,85)	(-0,18;1,27)	(2,70)	(2,35)	(-0,45;2,88)	-0,24	
			0,20			0,44	(-0,86;0,38)	
			0,1375			0,1396	0,4413	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	3,75	4,93	1,65	2,74	2,56	0,88		
	(2,68)	(2,53)	(0,81;2,49)	(2,14)	(2,79)	(-0,94;2,69)	0,31	
			0,66			0,35	(-0,44;1,06)	
			0,0004			0,2910	0,4120	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	3,65	3,11	-0,21	5,20	5,67	0,44		
	(2,76)	(2,13)	(-1,51;1,09)	(2,83)	(2,69)	(-2,11;3,00)	-0,24	
			-0,08			0,16	(-1,10;0,63)	
			0,7378			0,6986	0,5821	
RET-Mutationsstatus								
								0,5239

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	96	68	59	58	21	20		
	3,80	4,10	0,63	3,41	4,19	1,30		
	(2,74)	(2,52)	(-0,11;1,36)	(2,74)	(2,69)	(-0,18;2,78)	-0,25	
			0,23			0,47	(-0,79;0,30)	
			0,0931			0,0818	0,3743	
Negativ	29	23	19	10	2	2		
	4,38	5,43	1,53	3,50	6,00	2,00		
	(2,35)	(2,39)	(0,17;2,88)	(1,27)	(5,66)	(-36,1;40,12)	-0,22	
			0,71			0,93	(-2,34;1,89)	
			0,0296			0,6257	0,8289	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	3,59	3,70	0,54	3,03	3,90	-0,22		
	(2,96)	(3,01)	(-0,35;1,42)	(2,87)	(2,51)	(-0,97;0,52)	0,26	
			0,18			-0,08	(-0,40;0,92)	
			0,2288			0,5121	0,4313	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4250
Positiv	74	53	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,72	4,28	0,94	3,17	4,00	1,54		
	(2,70)	(2,55)	(0,13;1,75)	(2,67)	(3,01)	(-0,44;3,52)	-0,22	
			0,35			0,57	(-0,90;0,45)	
			0,0246			0,1168	0,5067	
Negativ	67	44	39	30	12	11		
	4,24	4,43	0,26	3,10	4,33	0,82		
	(2,63)	(2,55)	(-0,70;1,22)	(2,66)	(2,77)	(-1,17;2,81)	-0,21	
			0,10			0,31	(-0,98;0,56)	
			0,5920			0,3809	0,5811	
Unbekannt	53	38	33	30	7	7		
	3,42	3,82	1,03	3,67	4,43	-0,14		
	(2,98)	(3,12)	(0,07;2,00)	(2,71)	(2,51)	(-0,78;0,50)	0,41	
			0,36			-0,05	(-0,33;1,14)	
			0,0371			0,6036	0,2688	
MTC-Form								
								0,5027
Sporadisch	169	115	102	84	28	26		
	3,76	4,15	0,88	3,31	4,07	0,85		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,70)	(2,68)	(0,35;1,41)	(2,70)	(2,87)	(-0,29;1,98)	0,01	
			0,33			0,31	(-0,42;0,45)	
			0,0013			0,1372	0,9518	
Hereditär	10	8	6	8	3	3		
	4,10	4,00	-0,17	4,00	5,00	0,33		
	(3,38)	(2,83)	(-3,70;3,37)	(2,93)	(2,65)	(-3,46;4,13)	-0,16	
			-0,05			0,10	(-1,71;1,40)	
			0,9083			0,7418	0,8183	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	4,27	4,83	-0,09	2,56	5,00	2,50		
	(3,15)	(3,13)	(-2,48;2,30)	(2,07)	(1,41)	(-42,0;46,97)	-0,92	
			-0,03			0,89	(-3,16;1,31)	
			0,9342			0,6051	0,3831	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,9261
0	116	81	73	53	18	16		
	3,39	3,99	0,95	2,64	3,89	1,31		
	(2,66)	(2,55)	(0,37;1,52)	(2,35)	(2,85)	(-0,22;2,84)	-0,14	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,37			0,51	(-0,69;0,40)	
			0,0017			0,0872	0,6036	
1	32	20	17	18	6	6		
	4,31	3,50	-0,76	4,56	4,67	-0,33		
	(2,63)	(2,54)	(-2,08;0,55)	(2,87)	(2,73)	(-1,60;0,94)	-0,16	
			-0,28			-0,12	(-1,00;0,68)	
			0,2363			0,5301	0,6985	
>=2	46	34	29	30	9	9		
	4,54	5,12	1,10	3,70	4,56	1,00		
	(2,96)	(3,01)	(-0,22;2,43)	(2,79)	(2,79)	(-1,58;3,58)	0,04	
			0,38			0,35	(-0,89;0,96)	
			0,0995			0,3972	0,9380	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,8552
Ja	97	68	60	47	13	11		
	4,12	4,44	0,92	3,55	4,23	1,27		
	(2,70)	(3,02)	(0,15;1,68)	(2,52)	(3,03)	(0,03;2,51)	-0,13	
			0,35			0,48	(-0,83;0,56)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0194			0,0455	0,7015	
Nein	97	67	59	54	20	20		
	3,51	3,96	0,56	3,07	4,20	0,70		
	(2,81)	(2,36)	(-0,14;1,26)	(2,79)	(2,63)	(-0,80;2,20)	-0,05	
			0,20			0,25	(-0,57;0,47)	
			0,1143			0,3422	0,8477	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,6842
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	5,50	6,50	1,00	5,00				
	(2,12)	(3,54)	(-11,7;13,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	62	55	46	13	12		
	3,72	3,82	0,85	3,35	4,77	1,33		
	(2,52)	(2,67)	(0,12;1,59)	(2,88)	(2,83)	(-0,66;3,33)	-0,18	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,32			0,50	(-0,85;0,49)	
			0,0228			0,1697	0,5911	
Keine Knochenmetastasen	94	71	62	54	20	19		
	3,89	4,46	0,63	3,22	3,85	0,63		
	(3,02)	(2,71)	(-0,12;1,38)	(2,50)	(2,70)	(-0,62;1,88)	-0,00	
			0,22			0,22	(-0,53;0,53)	
			0,1000			0,3012	0,9973	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8768
Hoch	57	31	31	21	7	7		
	6,16	5,19	-0,58	6,76	6,43	-0,29		
	(2,40)	(2,85)	(-1,67;0,51)	(1,67)	(2,51)	(-3,56;2,99)	-0,13	
			-0,26			-0,13	(-1,30;1,03)	
			0,2841			0,8382	0,8196	
Niedrig	127	83	83	78	23	23		
	2,72	3,84	1,29	2,23	3,52	1,39		
	(2,22)	(2,51)	(0,77;1,81)	(1,82)	(2,39)	(0,33;2,46)	-0,05	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,62			0,67	(-0,59;0,49)	
			<0,0001			0,0128	0,8567	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,1399
<6 Monate	67	40	36	30	10	9		
	3,40	4,10	1,14	3,53	5,00	0,00		
	(2,54)	(2,62)	(0,27;2,00)	(2,90)	(2,58)	(-2,24;2,24)	0,43	
			0,43			0,00	(-0,31;1,17)	
			0,0113			1,0000	0,2508	
≥ 6 Monate	125	95	83	70	23	22		
	4,02	4,24	0,57	3,24	3,87	1,27		
	(2,86)	(2,76)	(-0,07;1,20)	(2,56)	(2,80)	(0,07;2,47)	-0,26	
			0,21			0,46	(-0,75;0,24)	
			0,0808			0,0390	0,3083	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,9556
Ja	71	49	43	46	14	14		
	4,34	4,47	0,40	3,85	4,36	0,64		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,80)	(2,99)	(-0,63;1,42)	(2,72)	(2,59)	(-0,94;2,22)	-0,09	
			0,14			0,23	(-0,80;0,62)	
			0,4409			0,3950	0,8025	
Nein	123	86	76	55	19	17		
	3,51	4,05	0,93	2,84	4,11	1,12		
	(2,71)	(2,54)	(0,37;1,50)	(2,54)	(2,92)	(-0,37;2,60)	-0,07	
			0,35			0,42	(-0,58;0,44)	
			0,0015			0,1306	0,7897	
RAS Mutationsstatus								
								0,1581
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	5,18	5,20	0,50	3,00				
	(2,14)	(2,90)	(-1,40;2,40)	(1,41)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,24			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5527			n. b.	n. b.	
Negativ	44	31	27	14	5	5		
	3,89	4,84	1,56	3,71	5,20	0,00		
	(2,69)	(2,88)	(0,43;2,68)	(2,23)	(3,27)	(-4,12;4,12)	0,60	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,60			0,00	(-0,51;1,72)	
			0,0084			1,0000	0,2797	
Unbekannt	139	94	84	85	28	26		
	3,68	3,88	0,50	3,24	4,04	1,08		
	(2,82)	(2,60)	(-0,12;1,12)	(2,76)	(2,67)	(-0,02;2,17)	-0,21	
			0,18			0,39	(-0,65;0,24)	
			0,1098			0,0537	0,3618	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	4,63	4,71	1,00	3,00				
	(2,13)	(2,98)	(-2,29;4,29)	(1,41)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,49			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,4456			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	18	14	12	8	2	2		
	4,17	5,86	2,08	3,63	6,00	2,00		
	(2,60)	(2,25)	(0,20;3,97)	(1,30)	(5,66)	(-36,1;40,12)	0,04	
			0,91			0,87	(-2,21;2,28)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0333			0,6257	0,9725	
Neg-Unb	3 5,00 (1,73)	2 5,00 (0,00)	2 -0,50 (-19,6;18,56) n. b. 0,7952	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

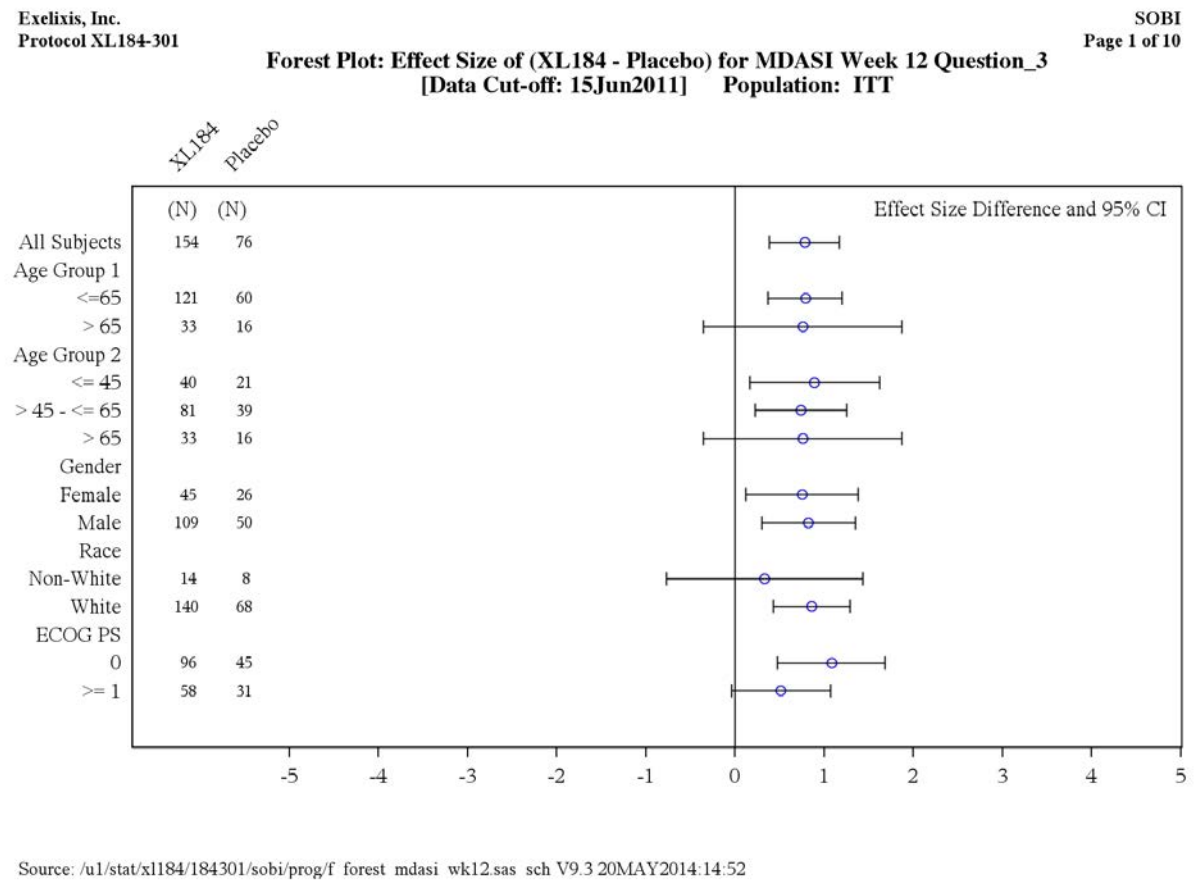


Abbildung 4-40: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

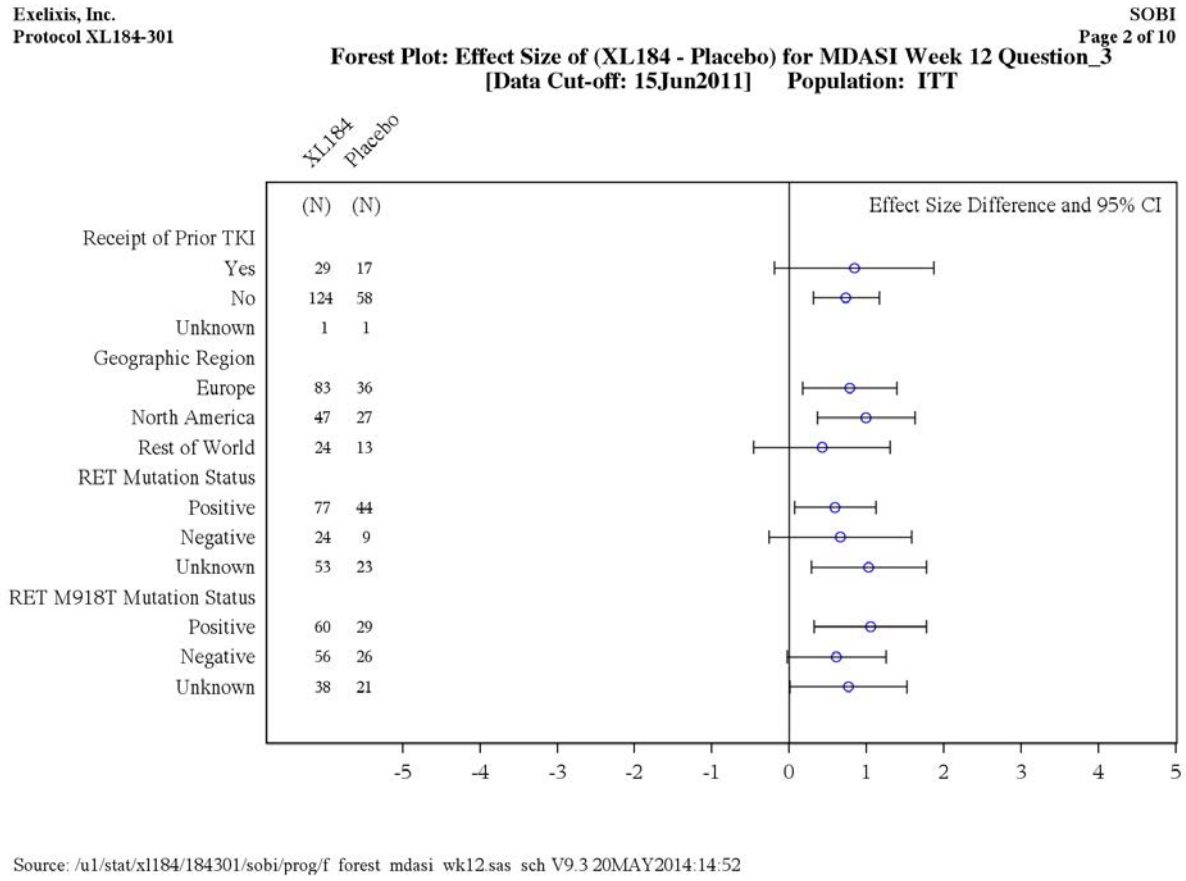


Abbildung 4-41: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

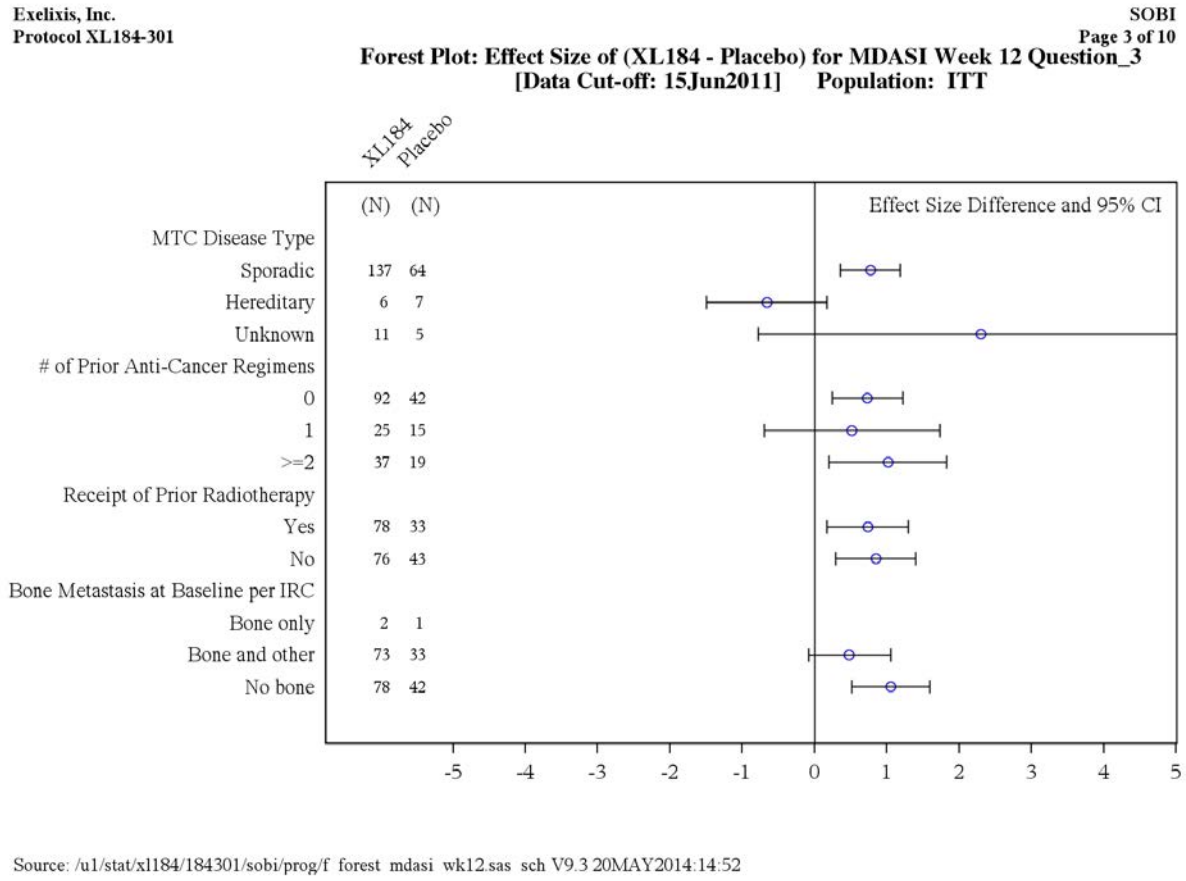


Abbildung 4-42: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

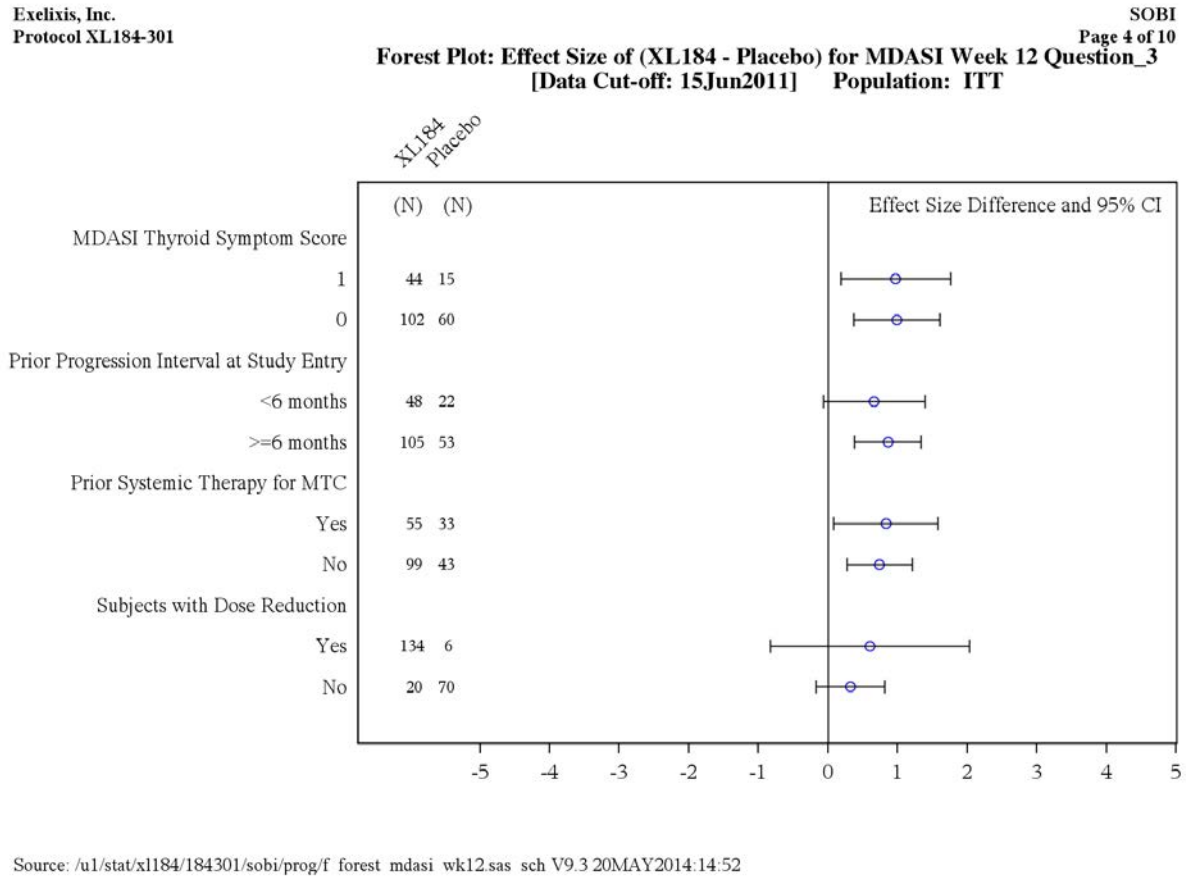


Abbildung 4-43: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

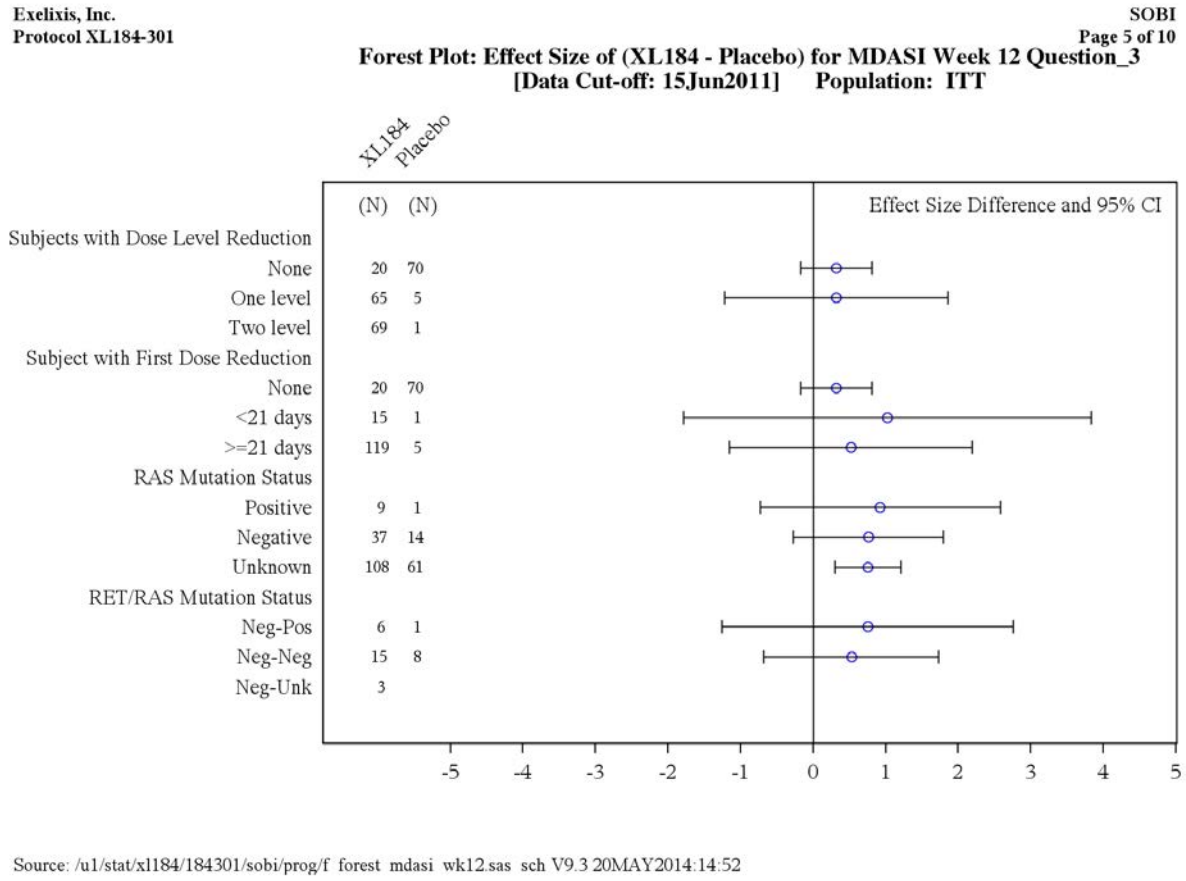


Abbildung 4-44: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-316: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Übelkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	194	173	154	99	82	76		
	0,84	2,56	1,77	1,11	1,21	0,29		
	(1,81)	(2,94)	(1,28;2,25)	(2,07)	(2,14)	(-0,11;0,68)	0,78	
			0,93			0,15	(0,38;1,17)	
			<0,0001			0,1481	0,0001	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,7401
≤ 65	154	134	121	79	63	60		
	0,90	2,69	1,84	1,24	1,32	0,30		
	(1,84)	(2,99)	(1,30;2,38)	(2,18)	(2,21)	(-0,12;0,72)	0,79	
			0,94			0,15	(0,37;1,20)	
			<0,0001			0,1538	0,0003	
> 65	40	39	33	20	19	16		
	0,58	2,13	1,48	0,60	0,84	0,25		
	(1,68)	(2,76)	(0,32;2,65)	(1,54)	(1,86)	(-0,91;1,41)	0,76	
			0,91			0,15	(-0,36;1,87)	
			0,0142			0,6524	0,1802	
Altersgruppe 2								
								0,9176
≤45	48	45	40	29	23	21		
	0,60	2,64	2,03	1,31	1,04	0,33		
	(1,51)	(3,18)	(1,04;3,01)	(2,41)	(1,64)	(-0,08;0,75)	0,89	
			1,07			0,18	(0,16;1,62)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0002			0,1098	0,0176	
45 - 65	106	89	81	50	40	39		
	1,04	2,71	1,75	1,20	1,48	0,28		
	(1,97)	(2,91)	(1,10;2,41)	(2,06)	(2,49)	(-0,33;0,90)	0,74	
			0,88			0,14	(0,22;1,25)	
			<0,0001			0,3575	0,0056	
> 65	40	39	33	20	19	16		
	0,58	2,13	1,48	0,60	0,84	0,25		
	(1,68)	(2,76)	(0,32;2,65)	(1,54)	(1,86)	(-0,91;1,41)	0,76	
			0,91			0,15	(-0,36;1,87)	
			0,0142			0,6524	0,1802	
Geschlecht								
								0,6090
Frauen	57	53	45	34	28	26		
	1,16	2,72	1,96	1,74	2,00	0,19		
	(2,33)	(3,20)	(0,91;3,00)	(2,38)	(2,72)	(-0,58;0,97)	0,75	
			0,83			0,08	(0,12;1,38)	
			0,0005			0,6138	0,0201	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	137	120	109	65	54	50		
	0,70	2,49	1,69	0,78	0,80	0,34		
	(1,54)	(2,83)	(1,14;2,24)	(1,83)	(1,64)	(-0,13;0,81)	0,82	
			1,03			0,21	(0,30;1,35)	
			<0,0001			0,1482	0,0024	
Ethnie								
								0,6117
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	1,29	1,93	1,14	1,36	1,89	0,25		
	(2,83)	(2,84)	(-1,11;3,39)	(2,38)	(2,37)	(-0,62;1,12)	0,33	
			0,43			0,09	(-0,77;1,43)	
			0,2928			0,5165	0,5365	
Kaukasisch	173	158	140	88	73	68		
	0,78	2,62	1,83	1,08	1,12	0,29		
	(1,65)	(2,96)	(1,33;2,33)	(2,05)	(2,11)	(-0,14;0,73)	0,86	
			1,02			0,16	(0,43;1,29)	
			<0,0001			0,1814	0,0001	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,5060
0	112	104	96	52	48	45		
	0,64	2,57	2,02	0,75	1,10	0,36		
	(1,53)	(3,03)	(1,41;2,63)	(1,58)	(2,20)	(-0,07;0,78)	1,08	
			1,31			0,23	(0,47;1,68)	
			<0,0001			0,0956	0,0006	
>=1	82	69	58	47	34	31		
	1,10	2,55	1,34	1,51	1,35	0,19		
	(2,12)	(2,84)	(0,52;2,17)	(2,47)	(2,06)	(-0,59;0,98)	0,51	
			0,60			0,09	(-0,04;1,07)	
			0,0018			0,6175	0,0699	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,4928
Ja	35	37	29	22	17	17		
	0,86	2,81	1,41	1,09	0,88	0,00		
	(1,57)	(3,00)	(0,12;2,71)	(1,85)	(1,58)	(-0,66;0,66)	0,84	
			0,84			0,00	(-0,19;1,87)	
			0,0336			1,0000	0,1084	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	156	134	124	76	64	58		
	0,81	2,48	1,81	1,13	1,31	0,38		
	(1,85)	(2,94)	(1,29;2,34)	(2,16)	(2,27)	(-0,11;0,87)	0,73	
			0,93			0,19	(0,31;1,16)	
			<0,0001			0,1245	0,0009	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	1,67	3,50	6,00	0,00	0,00	0,00		
	(2,89)	(3,54)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,7197
Europa	111	92	83	53	39	36		
	0,76	2,46	1,67	1,43	1,62	0,25		
	(1,67)	(2,98)	(1,00;2,35)	(2,12)	(2,51)	(-0,41;0,91)	0,78	
			0,92			0,14	(0,17;1,39)	
			<0,0001			0,4463	0,0124	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	0,89	2,91	2,15	0,58	0,52	0,30		
	(1,89)	(3,04)	(1,29;3,00)	(1,84)	(1,43)	(-0,23;0,82)	0,99	
			1,15			0,16	(0,36;1,62)	
			<0,0001			0,2557	0,0026	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	1,04	2,13	1,33	1,07	1,50	0,38		
	(2,24)	(2,56)	(-0,02;2,69)	(2,28)	(1,99)	(-0,79;1,56)	0,42	
			0,59			0,17	(-0,46;1,30)	
			0,0537			0,4880	0,3388	
RET-Mutationsstatus								
								0,3697
Positiv	96	85	77	56	47	44		
	0,77	2,07	1,29	0,98	1,17	0,27		
	(1,64)	(2,60)	(0,68;1,89)	(1,80)	(2,10)	(-0,29;0,84)	0,59	
			0,75			0,16	(0,07;1,12)	
			<0,0001			0,3361	0,0279	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	1,13	2,39	1,88	0,60	0,78	0,56		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,16)	(2,82)	(0,76;2,99)	(1,35)	(1,09)	(-0,00;1,11)	0,66	
			0,94			0,28	(-0,26;1,58)	
			0,0020			0,0509	0,1533	
Unbekannt	68	60	53	33	26	23		
	0,79	3,33	2,42	1,48	1,42	0,22		
	(1,88)	(3,32)	(1,41;3,42)	(2,61)	(2,48)	(-0,55;0,99)	1,02	
			1,13			0,10	(0,28;1,77)	
			<0,0001			0,5646	0,0075	
RET-M918T-Mutationsstatus								
Positiv								0,7607
	74	65	60	40	32	29		
	0,68	2,40	1,82	0,78	0,97	0,21		
	(1,59)	(2,69)	(1,11;2,53)	(1,44)	(1,94)	(-0,47;0,88)	1,05	
			1,18			0,13	(0,32;1,77)	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	0,91	2,13	1,46	0,83	0,89	0,35		
	(1,82)	(2,73)	(0,71;2,22)	(1,88)	(1,40)	(-0,27;0,96)	0,61	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,80			0,19	(-0,03;1,25)	
			0,0003			0,2570	0,0631	
Unbekannt	52	46	38	29	23	21		
	0,96	3,37	2,13	1,86	1,91	0,33		
	(2,10)	(3,44)	(0,88;3,38)	(2,77)	(2,91)	(-0,56;1,22)	0,76	
			0,90			0,14	(0,01;1,52)	
			0,0014			0,4444	0,0477	
MTC-Form								
								0,1782
Sporadisch	169	154	137	84	70	64		
	0,90	2,56	1,77	1,17	1,16	0,25		
	(1,90)	(2,91)	(1,26;2,29)	(2,13)	(2,08)	(-0,21;0,71)	0,77	
			0,90			0,13	(0,36;1,18)	
			<0,0001			0,2775	0,0003	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	0,70	1,57	-0,33	0,71	1,43	0,71		
	(1,34)	(2,51)	(-1,42;0,75)	(1,89)	(2,94)	(-0,31;1,74)	-0,66	
			-0,21			0,45	(-1,50;0,17)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,4650			0,1403	0,1082	
Unbekannt	15	12	11	8	5	5		
	0,20	3,17	2,82	0,88	1,60	0,20		
	(0,56)	(3,59)	(0,46;5,18)	(1,81)	(2,19)	(-1,16;1,56)	2,30	
			2,47			0,18	(-0,78;5,37)	
			0,0240			0,7040	0,1313	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,6046
0	116	100	92	53	47	42		
	0,88	2,50	1,88	1,13	1,28	0,38		
	(2,04)	(2,87)	(1,26;2,50)	(2,09)	(2,19)	(-0,28;1,04)	0,73	
			0,92			0,19	(0,24;1,22)	
			<0,0001			0,2479	0,0039	
1	31	30	25	18	15	15		
	0,55	2,13	1,00	0,89	1,13	0,27		
	(1,34)	(2,99)	(-0,29;2,29)	(1,57)	(1,85)	(-0,44;0,98)	0,51	
			0,70			0,19	(-0,70;1,73)	
			0,1239			0,4332	0,3951	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	28	20	19		
	0,91	3,00	2,00	1,21	1,10	0,11		
	(1,47)	(3,09)	(0,93;3,07)	(2,38)	(2,29)	(-0,37;0,58)	1,02	
			1,08			0,06	(0,20;1,83)	
			0,0005			0,6499	0,0153	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,8029
Ja	97	86	78	46	37	33		
	0,75	2,34	1,53	1,57	1,22	0,12		
	(1,53)	(2,70)	(0,88;2,17)	(2,52)	(2,24)	(-0,54;0,78)	0,74	
			0,80			0,06	(0,17;1,30)	
			<0,0001			0,7116	0,0112	
Nein	97	87	76	53	45	43		
	0,92	2,78	2,01	0,72	1,20	0,42		
	(2,05)	(3,17)	(1,27;2,75)	(1,51)	(2,07)	(-0,08;0,92)	0,85	
			1,07			0,22	(0,29;1,40)	
			<0,0001			0,0979	0,0031	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1464
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,50	7,00	3,50	1,00	7,00	6,00		
	(3,54)	(1,41)	(-41,0;47,97)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,7510	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	81	73	45	37	33		
	0,84	2,05	1,34	1,11	1,32	0,45		
	(1,74)	(2,70)	(0,68;2,01)	(2,05)	(2,20)	(-0,04;0,95)	0,48	
			0,73			0,25	(-0,08;1,05)	
			0,0001			0,0702	0,0931	
Keine Knochenmetastasen	93	89	78	53	44	42		
	0,78	2,90	2,08	1,11	0,98	0,02		
	(1,84)	(3,07)	(1,36;2,80)	(2,14)	(1,92)	(-0,52;0,57)	1,05	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			1,06			0,01	(0,51;1,59)	
			<0,0001			0,9300	0,0002	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1519
Hoch	56	45	44	20	15	15		
	1,80	3,13	1,52	3,65	2,27	-1,00		
	(2,51)	(3,21)	(0,40;2,64)	(2,81)	(2,76)	(-2,26;0,26)	0,97	
			0,59			-0,39	(0,19;1,76)	
			0,0088			0,1097	0,0158	
Niedrig	127	103	102	78	60	60		
	0,45	2,16	1,83	0,47	1,03	0,62		
	(1,25)	(2,76)	(1,29;2,38)	(1,19)	(2,00)	(0,25;0,99)	0,99	
			1,49			0,50	(0,37;1,61)	
			<0,0001			0,0014	0,0018	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,9671
<6 Monate	67	53	48	29	24	22		
	0,88	2,09	1,65	1,62	1,42	0,18		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,16)	(2,80)	(0,65;2,65)	(2,31)	(2,50)	(-0,85;1,21)	0,66	
			0,75			0,08	(-0,07;1,39)	
			0,0018			0,7171	0,0745	
≥ 6 Monate	125	119	105	69	57	53		
	0,82	2,79	1,84	0,91	1,14	0,34		
	(1,61)	(2,99)	(1,28;2,40)	(1,96)	(1,99)	(-0,06;0,74)	0,86	
			1,05			0,19	(0,38;1,34)	
			<0,0001			0,0949	0,0005	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,7583
Ja	70	65	55	44	34	33		
	0,80	2,51	1,49	0,93	1,15	0,18		
	(1,46)	(3,04)	(0,61;2,38)	(1,74)	(2,11)	(-0,22;0,58)	0,83	
			0,95			0,12	(0,08;1,58)	
			0,0014			0,3625	0,0295	
Nein	124	108	99	55	48	43		
	0,85	2,59	1,92	1,25	1,25	0,37		
	(1,99)	(2,90)	(1,33;2,50)	(2,31)	(2,18)	(-0,27;1,01)	0,74	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,92			0,18	(0,27;1,21)	
			<0,0001			0,2478	0,0021	
RAS Mutationsstatus								
								0,8831
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	2,00	3,64	2,56	2,00	0,00	0,00		
	(2,76)	(2,25)	(1,11;4,00)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,92	
			0,92			0,00	(-0,73;2,58)	
			0,0035			n. b.	0,2328	
Negativ	44	44	37	14	15	14		
	0,80	2,89	2,03	0,29	1,07	0,86		
	(1,73)	(3,12)	(1,08;2,98)	(0,61)	(1,53)	(0,08;1,64)	0,76	
			1,31			0,55	(-0,28;1,79)	
			0,0001			0,0336	0,1489	
Unbekannt	139	118	108	83	66	61		
	0,76	2,34	1,61	1,23	1,26	0,16		
	(1,73)	(2,92)	(1,00;2,22)	(2,20)	(2,27)	(-0,30;0,62)	0,75	
			0,84			0,09	(0,30;1,21)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,4796	0,0014	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,5725
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,25	3,38	2,33	2,00	0,00	0,00		
	(3,15)	(2,56)	(-0,03;4,70)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,75	
			0,75			0,00	(-1,26;2,76)	
			0,0519			n. b.	0,3813	
Neg-Neg	19	17	15	8	8	8		
	0,84	1,76	1,40	0,25	0,88	0,63		
	(1,68)	(2,54)	(0,11;2,69)	(0,71)	(1,13)	(0,00;1,25)	0,53	
			0,95			0,43	(-0,68;1,73)	
			0,0351			0,0492	0,3732	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 3,33 (4,93)	3 3,33 (-8,92;15,59) n. b. 0,3624	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q3.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

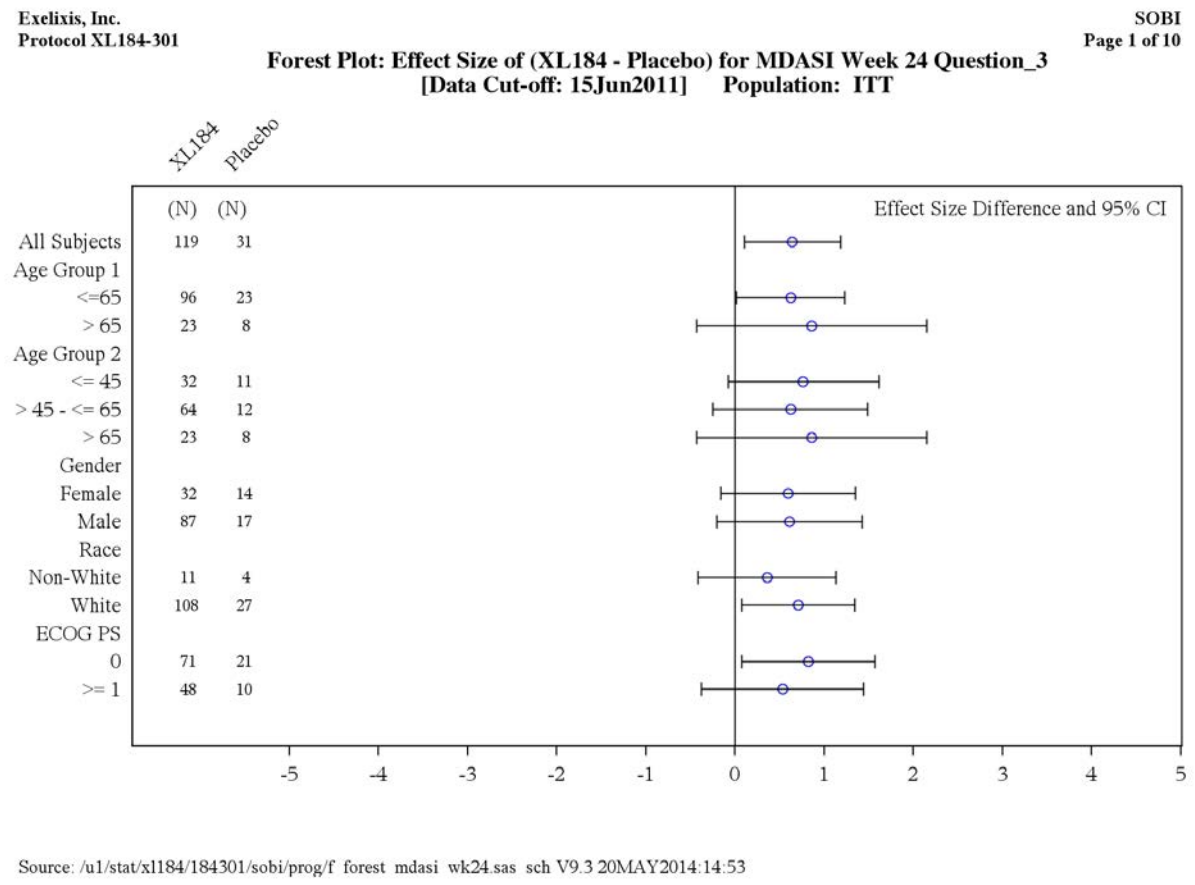


Abbildung 4-45: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

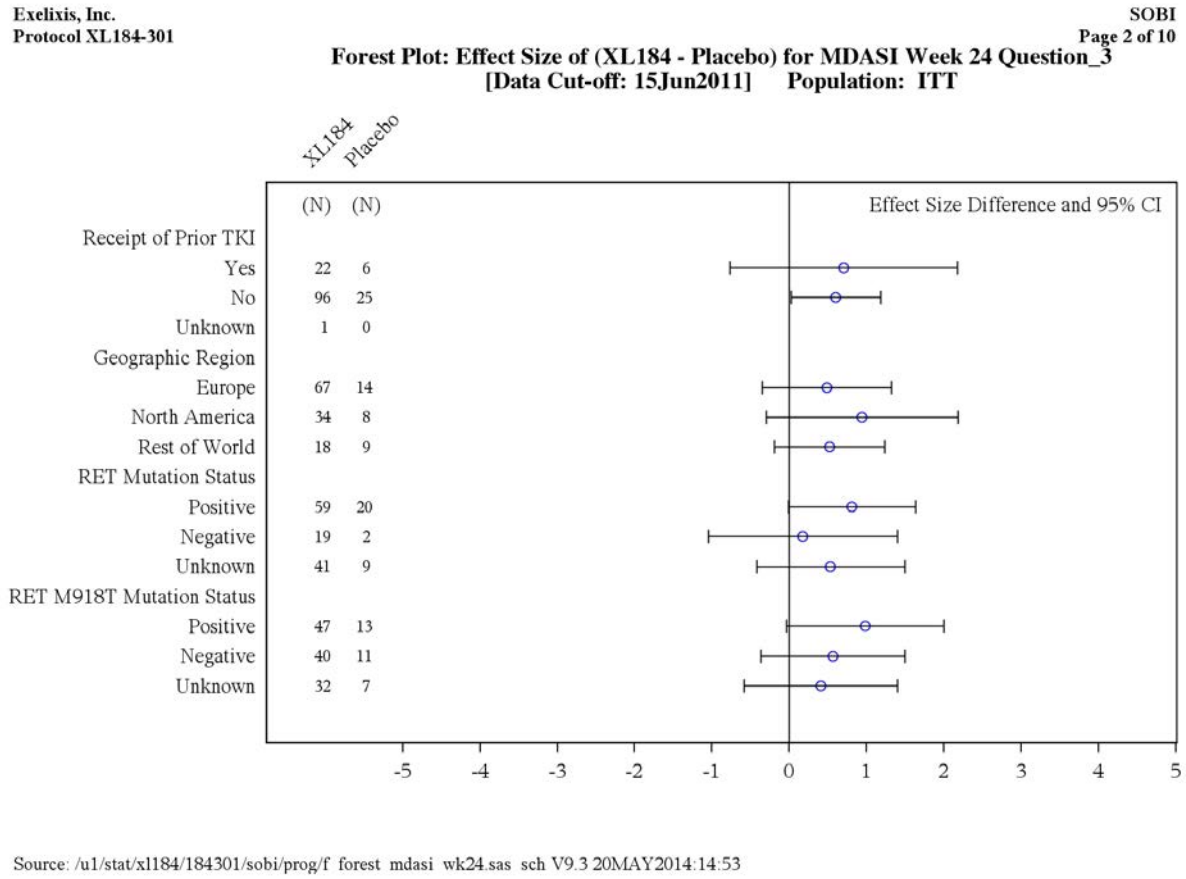


Abbildung 4-46: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

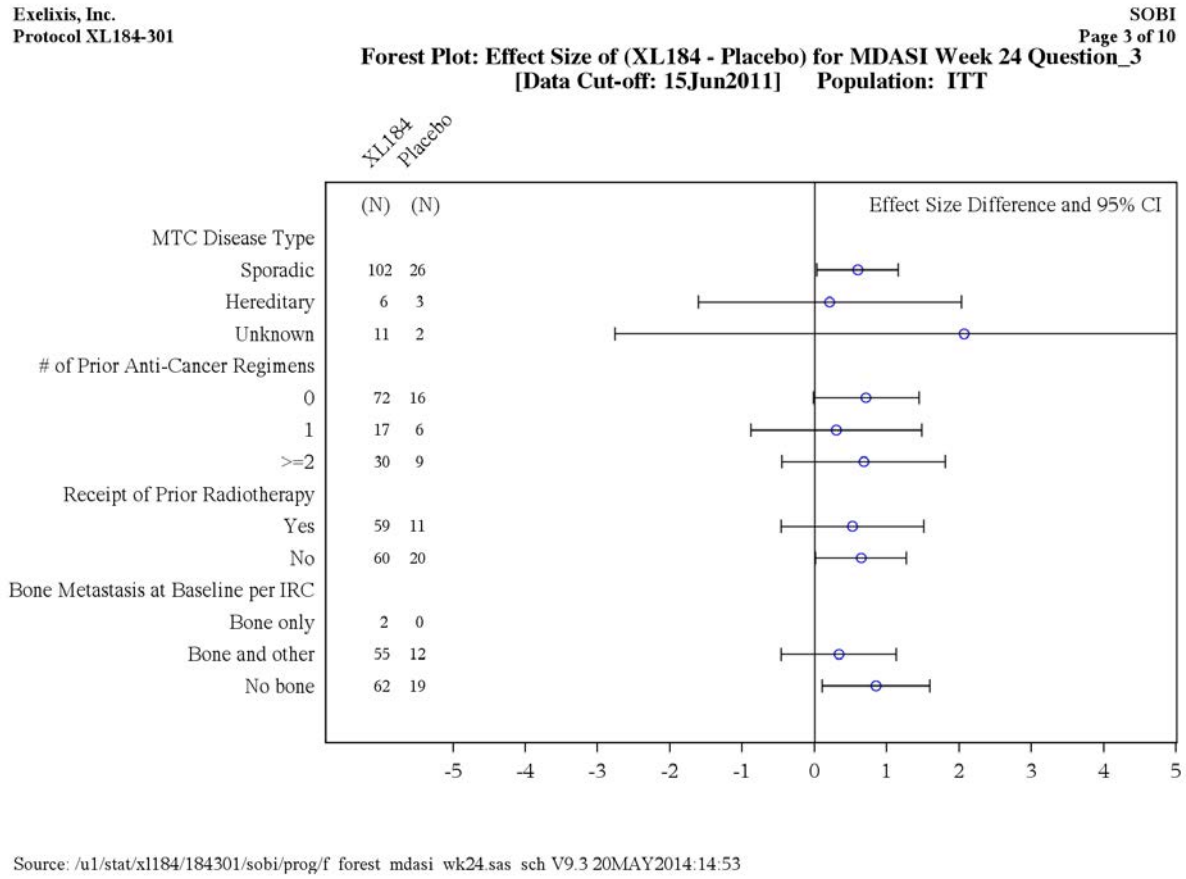


Abbildung 4-47: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

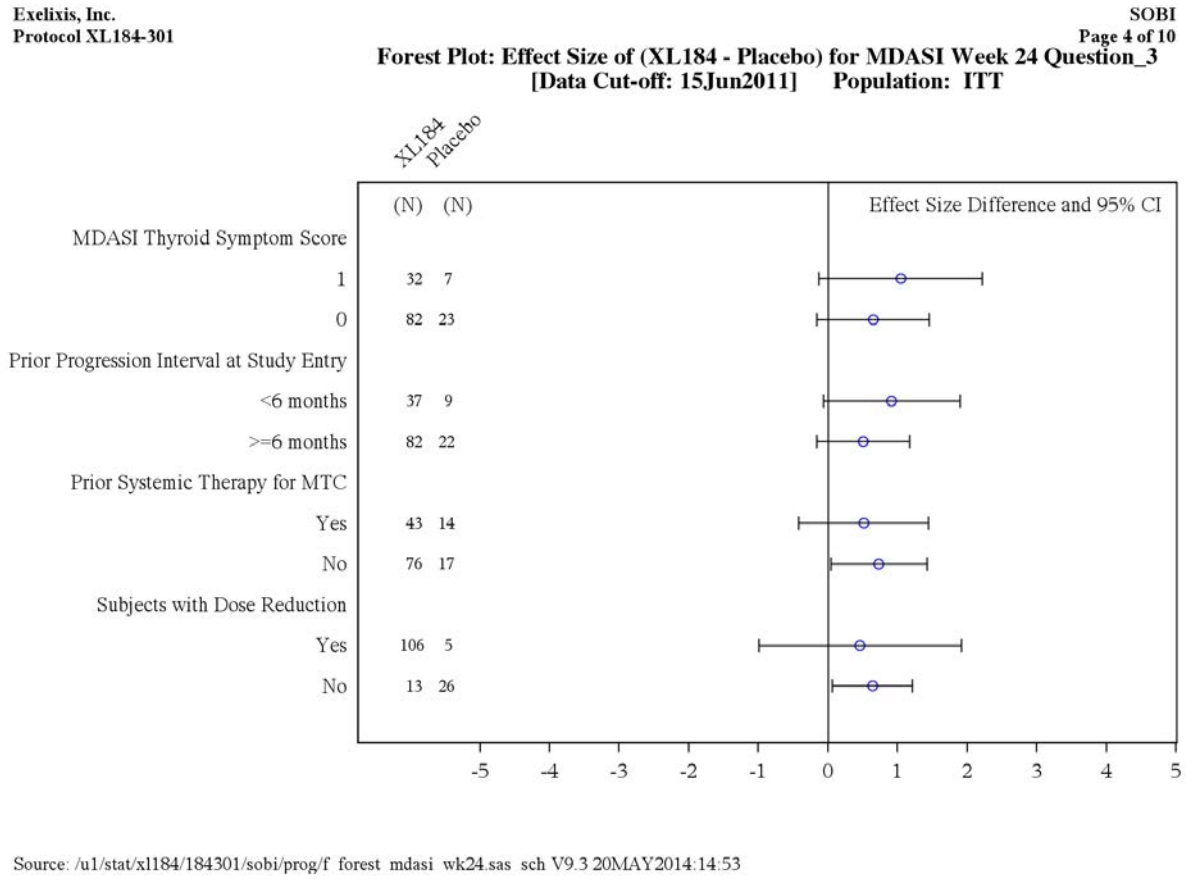


Abbildung 4-48: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

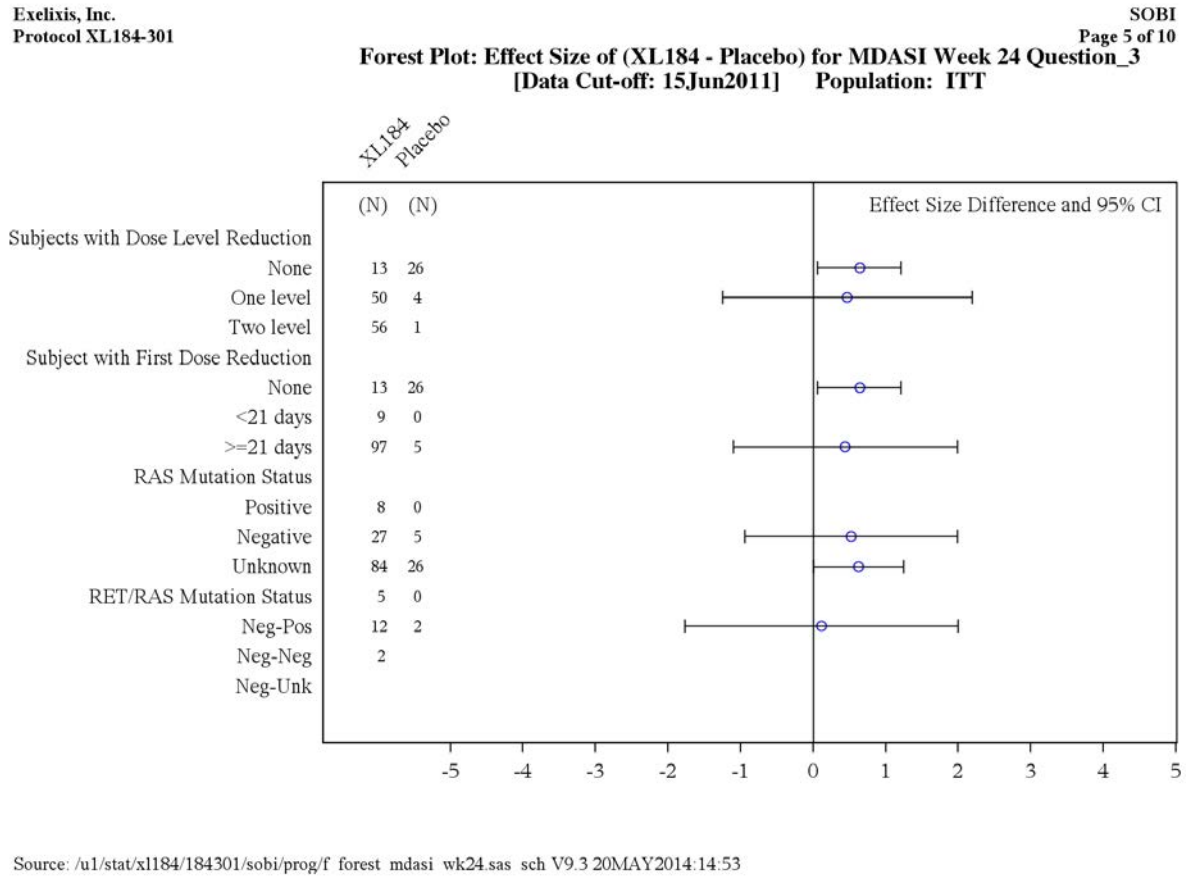


Abbildung 4-49: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q3_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-317: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Übelkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	135	119	99	33	31		
	0,84	1,84	1,22	1,11	0,82	0,00		
	(1,81)	(2,47)	(0,71;1,72)	(2,07)	(1,31)	(-0,58;0,58)	0,64	
			0,64			0,00	(0,10;1,18)	
			<0,0001			1,0000	0,0206	
Altersgruppe 1								
								0,8739
≤ 65	154	108	96	79	24	23		
	0,90	1,85	1,08	1,24	0,75	-0,13		
	(1,84)	(2,51)	(0,52;1,65)	(2,18)	(1,22)	(-0,86;0,60)	0,62	
			0,55			-0,07	(0,01;1,23)	
			0,0002			0,7143	0,0470	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	0,58	1,78	1,78	0,60	1,00	0,38		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,68)	(2,34)	(0,57;2,99)	(1,54)	(1,58)	(-0,62;1,37)	0,86	
			1,09			0,23	(-0,43;2,15)	
			0,0058			0,4015	0,1813	
Altersgruppe 2								
								0,9823
≤45	48	36	32	29	12	11		
	0,60	2,08	1,63	1,31	0,58	0,18		
	(1,51)	(2,68)	(0,71;2,54)	(2,41)	(0,79)	(-0,48;0,84)	0,76	
			0,86			0,10	(-0,08;1,61)	
			0,0011			0,5527	0,0761	
45 - 65	106	72	64	50	12	12		
	1,04	1,74	0,81	1,20	0,92	-0,42		
	(1,97)	(2,43)	(0,10;1,53)	(2,06)	(1,56)	(-1,78;0,95)	0,62	
			0,41			-0,21	(-0,25;1,48)	
			0,0265			0,5161	0,1621	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	0,58	1,78	1,78	0,60	1,00	0,38		
	(1,68)	(2,34)	(0,57;2,99)	(1,54)	(1,58)	(-0,62;1,37)	0,86	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,09			0,23	(-0,43;2,15)	
			0,0058			0,4015	0,1813	
Geschlecht								
								0,7146
Frauen	57	39	32	34	14	14		
	1,16	1,56	1,03	1,74	1,00	-0,36		
	(2,33)	(2,05)	(-0,04;2,10)	(2,38)	(1,52)	(-1,57;0,85)	0,59	
			0,44			-0,15	(-0,16;1,35)	
			0,0583			0,5352	0,1209	
Männer	137	96	87	65	19	17		
	0,70	1,95	1,29	0,78	0,68	0,29		
	(1,54)	(2,62)	(0,71;1,87)	(1,83)	(1,16)	(-0,18;0,77)	0,61	
			0,79			0,18	(-0,21;1,42)	
			<0,0001			0,2058	0,1414	
Ethnie								
								0,8462
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	5	4		
	1,29	1,67	1,45	1,36	0,40	0,50		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,83)	(1,78)	(0,20;2,71)	(2,38)	(0,55)	(-0,42;1,42)	0,36	
			0,54			0,19	(-0,42;1,13)	
			0,0270			0,1817	0,3421	
Kaukasisch	173	123	108	88	28	27		
	0,78	1,85	1,19	1,08	0,89	-0,07		
	(1,65)	(2,53)	(0,65;1,74)	(2,05)	(1,40)	(-0,73;0,58)	0,71	
			0,67			-0,04	(0,07;1,34)	
			<0,0001			0,8187	0,0290	
ECOG-PS								
								0,9490
0	112	78	71	52	21	21		
	0,64	1,81	1,37	0,75	0,62	0,10		
	(1,53)	(2,52)	(0,75;1,99)	(1,58)	(1,28)	(-0,31;0,50)	0,82	
			0,88			0,06	(0,07;1,57)	
			<0,0001			0,6289	0,0320	
>1	82	57	48	47	12	10		
	1,10	1,88	1,00	1,51	1,17	-0,20		
	(2,12)	(2,41)	(0,12;1,88)	(2,47)	(1,34)	(-2,01;1,61)	0,53	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,44			-0,09	(-0,38;1,44)	
			0,0262			0,8082	0,2460	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,9908
Ja	35	28	22	22	6	6		
	0,86	1,93	1,18	1,09	0,17	0,00		
	(1,57)	(2,58)	(-0,11;2,47)	(1,85)	(0,41)	(0,00;0,00)	0,70	
			0,70			0,00	(-0,77;2,17)	
			0,0702			n. b.	0,3348	
Nein	156	106	96	76	27	25		
	0,81	1,76	1,17	1,13	0,96	0,00		
	(1,85)	(2,41)	(0,62;1,72)	(2,16)	(1,40)	(-0,72;0,72)	0,60	
			0,60			0,00	(0,02;1,18)	
			<0,0001			1,0000	0,0440	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	1,67	7,00	7,00	0,00				
	(2,89)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,7894
Europa	111	75	67	53	15	14		
	0,76	1,65	0,96	1,43	1,13	0,07		
	(1,67)	(2,47)	(0,26;1,65)	(2,12)	(1,55)	(-0,28;0,43)	0,48	
			0,52			0,04	(-0,35;1,32)	
			0,0074			0,6714	0,2508	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	0,89	2,38	1,88	0,58	0,33	0,13		
	(1,89)	(2,77)	(0,78;2,98)	(1,84)	(1,00)	(-1,01;1,26)	0,94	
			1,01			0,07	(-0,30;2,18)	
			0,0014			0,8018	0,1331	
Restliche Welt	26	18	18	15	9	9		
	1,04	1,33	0,94	1,07	0,78	-0,22		
	(2,24)	(1,37)	(0,23;1,66)	(2,28)	(1,09)	(-2,25;1,80)	0,52	
			0,42			-0,10	(-0,19;1,23)	
			0,0124			0,8067	0,1456	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
RET-Mutationsstatus								
								0,8731
Positiv	96	68	59	56	21	20		
	0,77	1,88	1,24	0,98	0,67	-0,15		
	(1,64)	(2,54)	(0,47;2,00)	(1,80)	(1,28)	(-1,03;0,73)	0,81	
			0,73			-0,09	(-0,01;1,63)	
			0,0020			0,7240	0,0514	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	1,13	1,48	0,84	0,60	1,50	0,50		
	(2,16)	(1,70)	(0,07;1,62)	(1,35)	(2,12)	(-5,85;6,85)	0,17	
			0,42			0,25	(-1,05;1,40)	
			0,0348			0,5000	0,7731	
Unbekannt	68	44	41	33	10	9		
	0,79	1,95	1,37	1,48	1,00	0,22		
	(1,88)	(2,72)	(0,41;2,32)	(2,61)	(1,33)	(-0,42;0,86)	0,53	
			0,64			0,10	(-0,42;1,49)	
			0,0060			0,4468	0,2681	
RET-M918T-Mutationsstatus								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8884
Positiv	74	53	47	40	14	13		
	0,68	2,06	1,74	0,78	0,50	0,23		
	(1,59)	(2,59)	(0,94;2,55)	(1,44)	(0,94)	(-0,43;0,89)	0,98	
			1,13			0,15	(-0,04;2,00)	
			<0,0001			0,4608	0,0584	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	0,91	1,47	0,58	0,83	0,50	-0,45		
	(1,82)	(2,14)	(-0,24;1,39)	(1,88)	(0,90)	(-1,97;1,06)	0,56	
			0,31			-0,25	(-0,37;1,49)	
			0,1619			0,5184	0,2309	
Unbekannt	52	37	32	29	7	7		
	0,96	1,97	1,25	1,86	2,00	0,29		
	(2,10)	(2,67)	(0,17;2,33)	(2,77)	(1,91)	(-0,59;1,17)	0,41	
			0,53			0,12	(-0,59;1,40)	
			0,0252			0,4571	0,4107	
MTC-Form								
								0,7545

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Sporadisch	169	115	102	84	28	26		
	0,90	1,74	1,11	1,17	0,64	-0,08		
	(1,90)	(2,38)	(0,57;1,65)	(2,13)	(1,13)	(-0,76;0,61)	0,60	
			0,56			-0,04	(0,03;1,16)	
			<0,0001			0,8189	0,0378	
Hereditär	10	8	6	7	3	3		
	0,70	2,38	1,00	0,71	2,33	0,67		
	(1,34)	(2,77)	(-1,10;3,10)	(1,89)	(2,31)	(-0,77;2,10)	0,21	
			0,63			0,42	(-1,61;2,03)	
			0,2752			0,1835	0,7917	
Unbekannt	15	12	11	8	2	2		
	0,20	2,42	2,36	0,88	1,00	0,00		
	(0,56)	(3,12)	(0,07;4,66)	(1,81)	(1,41)	(0,00;0,00)	2,07	
			2,07			0,00	(-2,76;6,91)	
			0,0445			n. b.	0,3651	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,7673
0	116	81	72	53	18	16		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,88	1,83	1,21	1,13	0,78	-0,25		
	(2,04)	(2,38)	(0,54;1,87)	(2,09)	(1,26)	(-1,38;0,88)	0,71	
			0,59			-0,12	(-0,02;1,44)	
			0,0005			0,6429	0,0554	
1	31	20	17	18	6	6		
	0,55	1,15	0,59	0,89	0,50	0,17		
	(1,34)	(1,90)	(-0,41;1,58)	(1,57)	(0,84)	(-0,26;0,60)	0,30	
			0,41			0,12	(-0,88;1,48)	
			0,2288			0,3632	0,6077	
>=2	47	34	30	28	9	9		
	0,91	2,26	1,60	1,21	1,11	0,33		
	(1,47)	(2,92)	(0,45;2,75)	(2,38)	(1,69)	(-0,21;0,88)	0,68	
			0,86			0,18	(-0,45;1,81)	
			0,0079			0,1950	0,2311	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,8506
Ja	97	67	59	46	13	11		
	0,75	2,12	1,54	1,57	0,92	0,55		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,53)	(2,85)	(0,75;2,34)	(2,52)	(1,32)	(-0,21;1,30)	0,52	
			0,81			0,29	(-0,46;1,51)	
			0,0003			0,1399	0,2919	
Nein	97	68	60	53	20	20		
	0,92	1,56	0,90	0,72	0,75	-0,30		
	(2,05)	(2,00)	(0,26;1,54)	(1,51)	(1,33)	(-1,10;0,50)	0,64	
			0,48			-0,16	(0,01;1,27)	
			0,0063			0,4449	0,0470	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,3381
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,50	4,50	1,00	1,00				
	(3,54)	(0,71)	(-37,1;39,12)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,7952			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	45	13	12		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,84	1,56	1,04	1,11	0,69	0,42		
	(1,74)	(2,35)	(0,36;1,71)	(2,05)	(0,95)	(-0,16;0,99)	0,34	
			0,56			0,23	(-0,46;1,13)	
			0,0032			0,1372	0,4015	
Keine Knochenmetastasen	93	71	62	53	20	19		
	0,78	2,00	1,39	1,11	0,90	-0,26		
	(1,84)	(2,56)	(0,62;2,15)	(2,14)	(1,52)	(-1,16;0,63)	0,85	
			0,71			-0,13	(0,10;1,59)	
			0,0006			0,5433	0,0270	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1250
Hoch	56	32	32	20	7	7		
	1,80	2,94	2,00	3,65	2,14	-0,71		
	(2,51)	(3,28)	(0,66;3,34)	(2,81)	(1,95)	(-3,42;1,99)	1,05	
			0,77			-0,28	(-0,13;2,22)	
			0,0048			0,5425	0,0795	
Niedrig	127	82	82	78	23	23		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,45	1,51	1,01	0,47	0,48	0,22		
	(1,25)	(2,12)	(0,50;1,53)	(1,19)	(0,85)	(-0,17;0,61)	0,65	
			0,82			0,18	(-0,16;1,45)	
			0,0002			0,2603	0,1144	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3240
<6 Monate	67	41	37	29	10	9		
	0,88	1,80	1,57	1,62	1,50	-0,44		
	(2,16)	(2,48)	(0,58;2,56)	(2,31)	(1,78)	(-2,45;1,56)	0,91	
			0,71			-0,20	(-0,07;1,90)	
			0,0028			0,6224	0,0691	
≥ 6 Monate	125	94	82	69	23	22		
	0,82	1,85	1,06	0,91	0,52	0,18		
	(1,61)	(2,48)	(0,47;1,65)	(1,96)	(0,95)	(-0,22;0,58)	0,50	
			0,61			0,10	(-0,16;1,17)	
			0,0006			0,3577	0,1361	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4993

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	70	49	43	44	14	14		
	0,80	1,73	1,09	0,93	0,93	0,29		
	(1,46)	(2,46)	(0,26;1,92)	(1,74)	(1,44)	(-0,07;0,64)	0,51	
			0,69			0,18	(-0,42;1,44)	
			0,0111			0,1039	0,2743	
Nein	124	86	76	55	19	17		
	0,85	1,90	1,29	1,25	0,74	-0,24		
	(1,99)	(2,49)	(0,64;1,94)	(2,31)	(1,24)	(-1,29;0,82)	0,73	
			0,62			-0,11	(0,04;1,42)	
			0,0002			0,6420	0,0394	
RAS Mutationsstatus								
								0,7853
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	2,00	3,00	2,13	2,00				
	(2,76)	(2,91)	(0,10;4,15)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,77			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,0418			n. b.	n. b.	
Negativ	44	31	27	14	5	5		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,80	2,00	1,41	0,29	1,20	0,60		
	(1,73)	(2,28)	(0,45;2,37)	(0,61)	(1,30)	(-0,51;1,71)	0,52	
			0,91			0,39	(-0,94;1,99)	
			0,0056			0,2080	0,4723	
Unbekannt	139	94	84	83	28	26		
	0,76	1,66	1,07	1,23	0,75	-0,12		
	(1,73)	(2,47)	(0,44;1,71)	(2,20)	(1,32)	(-0,78;0,55)	0,62	
			0,56			-0,06	(-0,00;1,24)	
			0,0012			0,7255	0,0514	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,25	2,14	1,20	2,00				
	(3,15)	(1,68)	(-0,84;3,24)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,39			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1778			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	0,84	1,21	0,67	0,25	1,50	0,50		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=99			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,68)	(1,76)	(-0,43;1,76)	(0,71)	(2,12)	(-5,85;6,85)	0,11	
			0,45			0,34	(-1,77;2,00)	
			0,2072			0,5000	0,8977	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	2 1,00 (1,41)	2 1,00 (-11,7;13,71) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

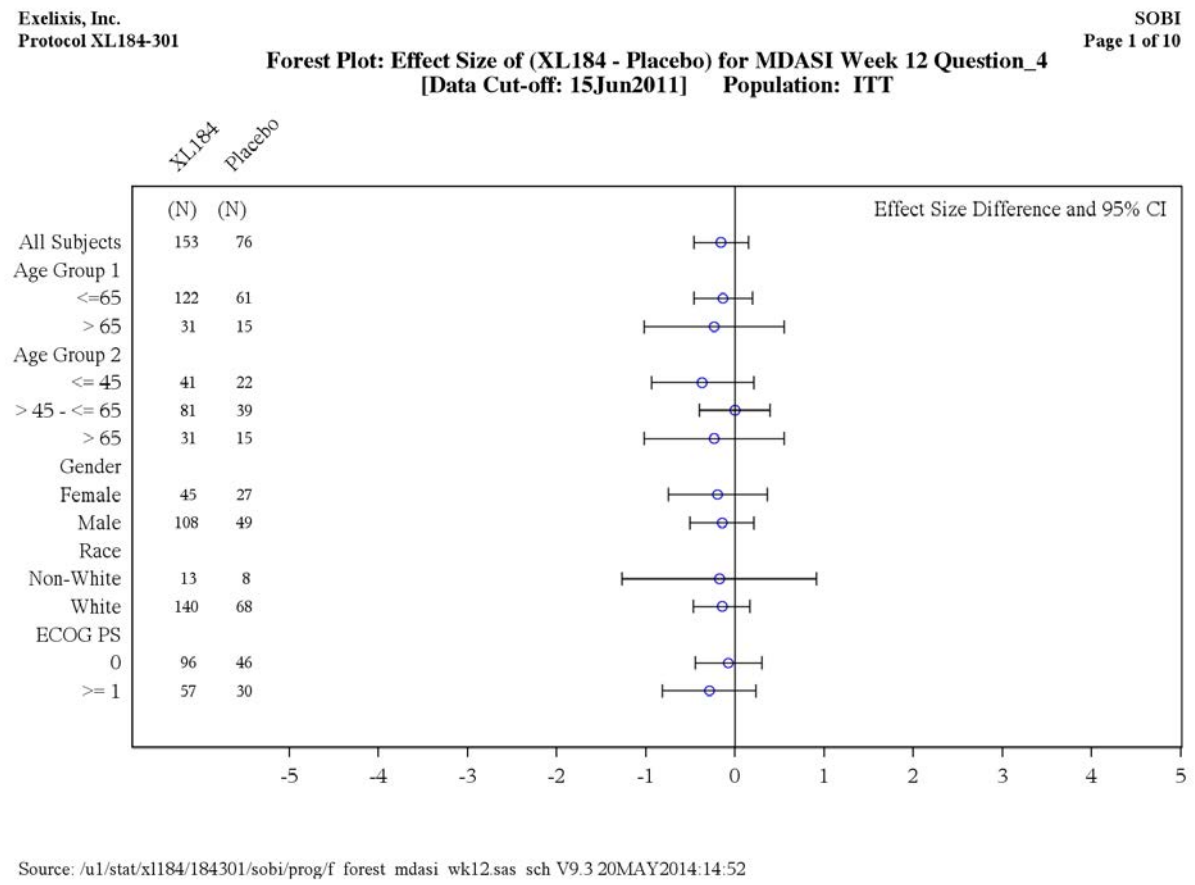


Abbildung 4-50: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

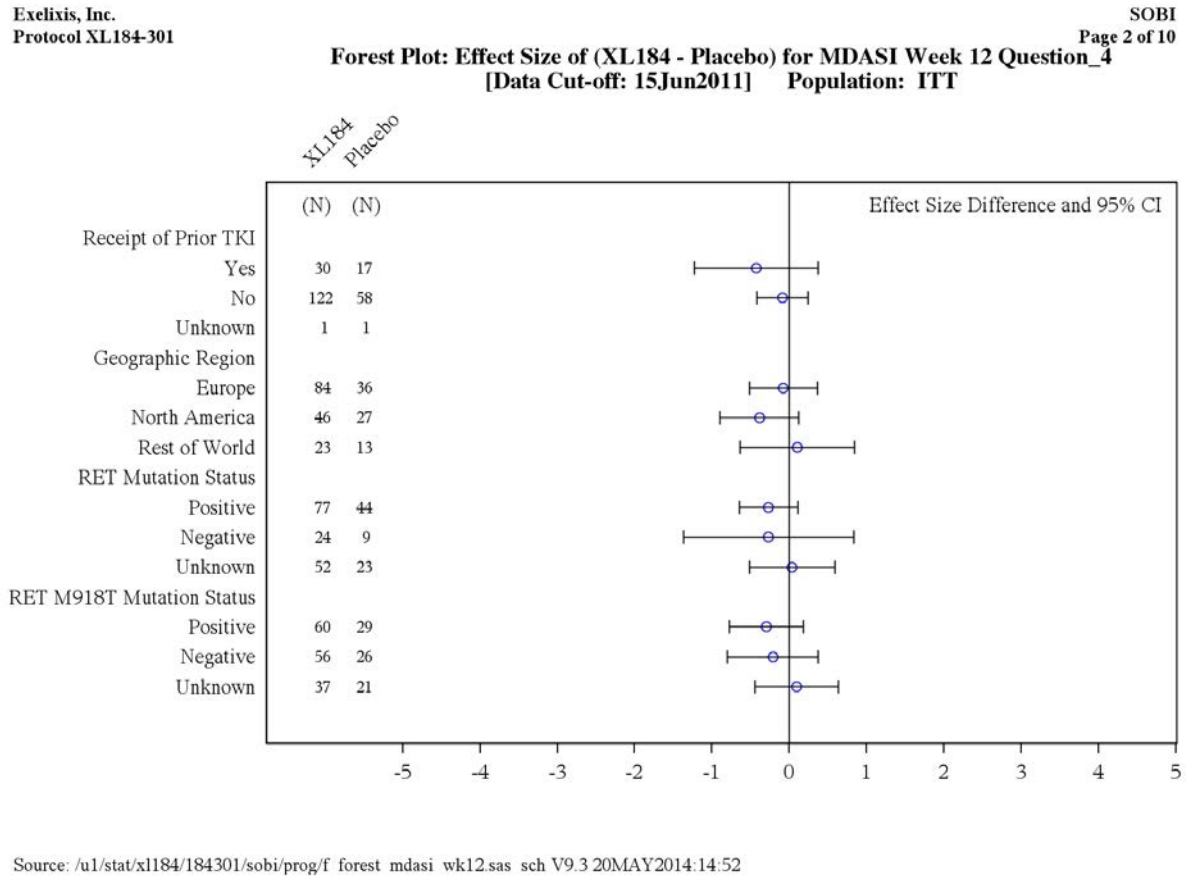


Abbildung 4-51: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

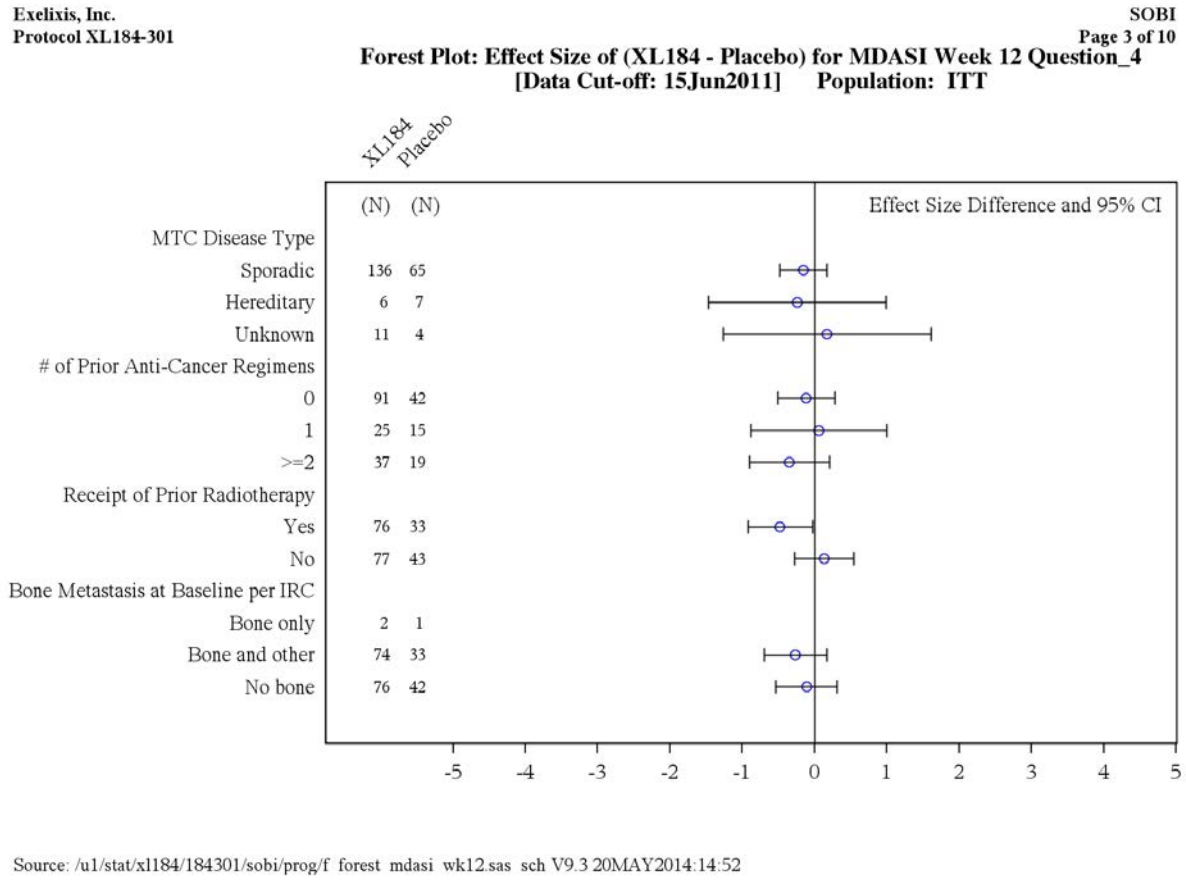


Abbildung 4-52: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

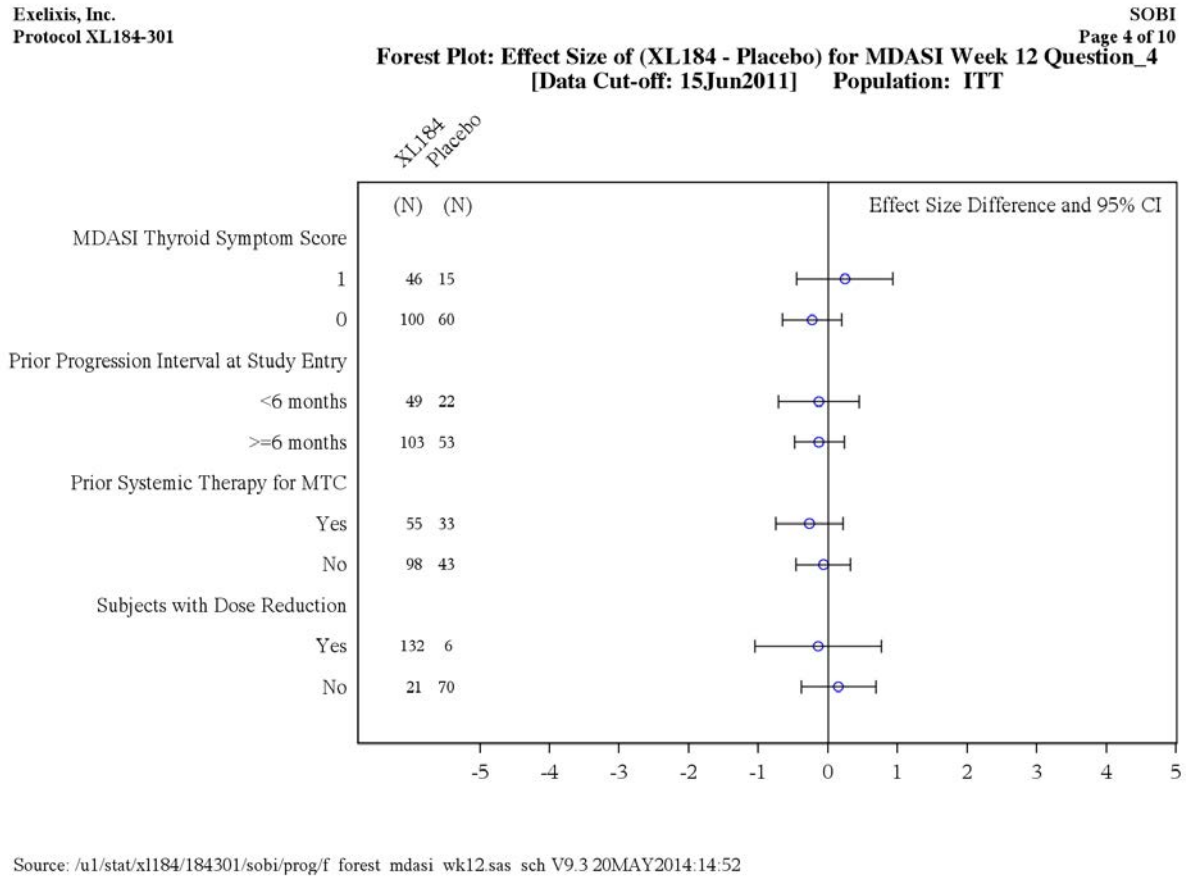


Abbildung 4-53: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

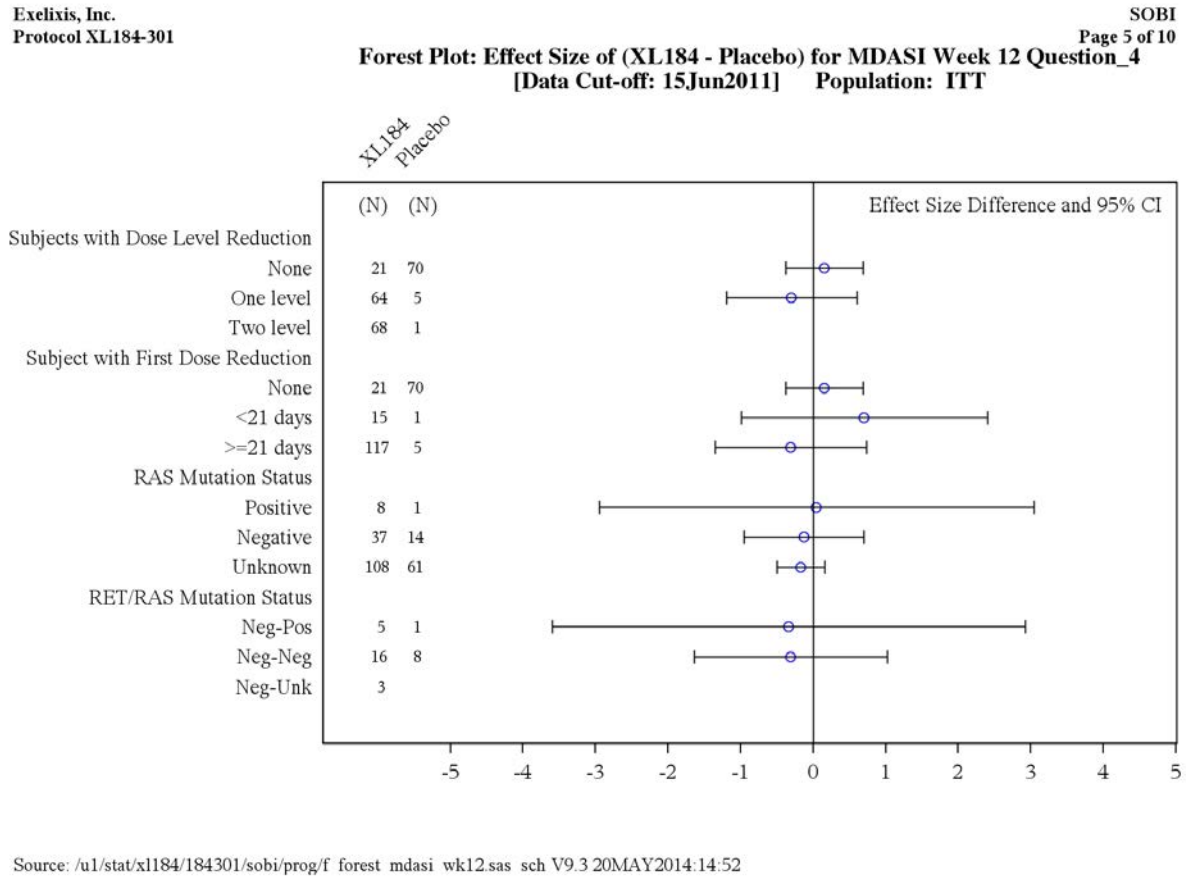


Abbildung 4-54: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-318: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	172	153	101	82	76		
	2,83	3,12	0,59	2,56	3,51	1,03		
	(2,86)	(2,91)	(0,11;1,06)	(2,72)	(3,02)	(0,29;1,76)	-0,16	
			0,21			0,37	(-0,46;0,15)	
			0,0157			0,0069	0,3087	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,8100
≤ 65	156	134	122	80	64	61		
	2,97	3,39	0,65	2,58	3,45	1,03		
	(2,84)	(2,93)	(0,14;1,15)	(2,80)	(3,19)	(0,18;1,88)	-0,14	
			0,23			0,36	(-0,46;0,19)	
			0,0124			0,0178	0,4123	
> 65	39	38	31	21	18	15		
	2,26	2,18	0,35	2,52	3,72	1,00		
	(2,87)	(2,67)	(-0,96;1,67)	(2,42)	(2,40)	(-0,62;2,62)	-0,24	
			0,13			0,37	(-1,02;0,55)	
			0,5854			0,2071	0,5480	
Altersgruppe 2								
								0,5779
≤45	49	45	41	30	24	22		
	2,86	3,82	0,93	2,57	3,67	1,95		
	(2,92)	(3,16)	(0,02;1,83)	(2,58)	(3,58)	(0,47;3,44)	-0,37	
			0,33			0,70	(-0,94;0,21)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0443			0,0122	0,2049	
45 - 65	107	89	81	50	40	39		
	3,02	3,17	0,51	2,58	3,33	0,51		
	(2,82)	(2,79)	(-0,11;1,13)	(2,96)	(2,96)	(-0,53;1,56)	-0,00	
			0,18			0,18	(-0,40;0,39)	
			0,1080			0,3261	0,9908	
> 65	39	38	31	21	18	15		
	2,26	2,18	0,35	2,52	3,72	1,00		
	(2,87)	(2,67)	(-0,96;1,67)	(2,42)	(2,40)	(-0,62;2,62)	-0,24	
			0,13			0,37	(-1,02;0,55)	
			0,5854			0,2071	0,5480	
Geschlecht								
								0,8303
Frauen	57	53	45	35	29	27		
	3,14	3,04	0,18	3,03	3,97	0,78		
	(3,07)	(2,89)	(-0,79;1,14)	(3,01)	(3,36)	(-0,79;2,34)	-0,20	
			0,06			0,25	(-0,75;0,36)	
			0,7124			0,3162	0,4846	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	138	119	108	66	53	49		
	2,70	3,16	0,76	2,32	3,26	1,16		
	(2,76)	(2,93)	(0,21;1,31)	(2,54)	(2,82)	(0,37;1,96)	-0,15	
			0,28			0,43	(-0,51;0,21)	
			0,0070			0,0051	0,4102	
Ethnie								
								0,9247
Nicht kaukasisch	21	14	13	11	9	8		
	2,76	2,57	0,31	2,55	4,22	0,88		
	(3,02)	(3,27)	(-2,04;2,65)	(3,30)	(3,11)	(-1,71;3,46)	-0,18	
			0,10			0,28	(-1,27;0,91)	
			0,7799			0,4496	0,7304	
Kaukasisch	174	158	140	90	73	68		
	2,83	3,17	0,61	2,57	3,42	1,04		
	(2,84)	(2,88)	(0,13;1,10)	(2,66)	(3,02)	(0,26;1,83)	-0,15	
			0,22			0,38	(-0,47;0,16)	
			0,0132			0,0102	0,3364	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,4869
0	113	103	96	53	49	46		
	2,55	3,25	0,83	2,19	3,18	1,04		
	(2,89)	(3,04)	(0,27;1,40)	(2,55)	(3,17)	(0,09;2,00)	-0,08	
			0,30			0,37	(-0,45;0,30)	
			0,0041			0,0330	0,6892	
>=1	82	69	57	48	33	30		
	3,21	2,93	0,18	2,98	4,00	1,00		
	(2,78)	(2,71)	(-0,69;1,04)	(2,86)	(2,76)	(-0,22;2,22)	-0,29	
			0,06			0,36	(-0,82;0,23)	
			0,6873			0,1057	0,2676	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6849
Ja	36	37	30	24	17	17		
	2,94	3,32	0,67	2,96	4,18	1,82		
	(2,50)	(3,07)	(-0,39;1,72)	(2,94)	(3,73)	(-0,48;4,13)	-0,43	
			0,25			0,68	(-1,23;0,37)	
			0,2075			0,1134	0,2837	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	156	133	122	76	64	58		
	2,71	3,03	0,58	2,39	3,31	0,83		
	(2,88)	(2,86)	(0,04;1,13)	(2,64)	(2,83)	(0,10;1,56)	-0,09	
			0,21			0,29	(-0,42;0,24)	
			0,0360			0,0268	0,6024	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	7,67	5,50	-1,00	6,00	5,00	-1,00		
	(1,15)	(3,54)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4465
Europa	112	93	84	55	39	36		
	2,54	3,01	0,76	2,45	3,38	0,97		
	(2,69)	(2,95)	(0,15;1,37)	(2,54)	(2,95)	(-0,15;2,09)	-0,08	
			0,29			0,37	(-0,52;0,36)	
			0,0148			0,0873	0,7225	
Nordamerika	57	56	46	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	3,35	3,34	0,26	2,52	4,00	1,44		
	(3,07)	(2,97)	(-0,67;1,19)	(3,02)	(3,15)	(0,10;2,79)	-0,39	
			0,09			0,47	(-0,90;0,12)	
			0,5764			0,0358	0,1358	
Restliche Welt	26	23	23	15	14	13		
	2,92	3,04	0,61	3,07	2,86	0,31		
	(3,01)	(2,65)	(-0,82;2,04)	(2,81)	(2,98)	(-1,28;1,89)	0,10	
			0,21			0,10	(-0,64;0,84)	
			0,3878			0,6802	0,7805	
RET-Mutationsstatus								
								0,6515
Positiv	97	85	77	58	47	44		
	2,82	2,89	0,19	3,02	3,62	0,98		
	(2,90)	(2,79)	(-0,40;0,79)	(2,92)	(3,12)	(-0,09;2,04)	-0,27	
			0,07			0,34	(-0,65;0,11)	
			0,5146			0,0709	0,1650	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	2,70	3,18	1,13	1,60	3,56	1,78		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,47)	(3,09)	(-0,32;2,57)	(2,17)	(3,36)	(-0,49;4,04)	-0,27	
			0,47			0,74	(-1,37;0,83)	
			0,1218			0,1081	0,6177	
Unbekannt	68	59	52	33	26	23		
	2,88	3,42	0,92	2,06	3,31	0,83		
	(2,98)	(3,01)	(0,02;1,82)	(2,37)	(2,83)	(-0,39;2,05)	0,03	
			0,33			0,30	(-0,52;0,59)	
			0,0447			0,1744	0,9014	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5707
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,73	2,95	0,23	2,98	3,69	1,10		
	(2,86)	(2,88)	(-0,48;0,95)	(2,95)	(3,45)	(-0,30;2,50)	-0,30	
			0,08			0,38	(-0,78;0,18)	
			0,5157			0,1174	0,2161	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,87	3,23	0,89	1,80	3,26	1,42		
	(2,63)	(2,93)	(0,07;1,71)	(2,14)	(2,90)	(0,15;2,70)	-0,21	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,36			0,57	(-0,80;0,37)	
			0,0337			0,0299	0,4723	
Unbekannt	52	45	37	30	23	21		
	2,90	3,22	0,70	2,77	3,57	0,43		
	(3,16)	(2,98)	(-0,36;1,77)	(2,82)	(2,59)	(-0,77;1,63)	0,09	
			0,23			0,14	(-0,45;0,63)	
			0,1883			0,4652	0,7395	
MTC-Form								
								0,8647
Sporadisch	170	153	136	84	71	65		
	2,78	3,08	0,65	2,56	3,58	1,09		
	(2,87)	(2,89)	(0,15;1,16)	(2,65)	(3,04)	(0,30;1,88)	-0,16	
			0,23			0,39	(-0,48;0,17)	
			0,0119			0,0074	0,3431	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	3,60	4,57	0,67	3,25	4,14	1,43		
	(2,95)	(3,51)	(-0,19;1,52)	(3,54)	(3,29)	(-2,56;5,42)	-0,24	
			0,21			0,44	(-1,47;0,99)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1019			0,4148	0,6801	
Unbekannt	15	12	11	9	4	4		
	2,80	2,75	-0,27	2,00	1,25	-0,75		
	(2,76)	(2,80)	(-2,66;2,11)	(2,78)	(1,26)	(-2,27;0,77)	0,17	
			-0,10			-0,27	(-1,26;1,61)	
			0,8042			0,2152	0,7993	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,6387
0	116	100	91	53	47	42		
	2,59	2,88	0,51	2,49	3,68	0,83		
	(2,85)	(2,78)	(-0,11;1,12)	(2,68)	(2,84)	(-0,12;1,79)	-0,12	
			0,18			0,30	(-0,51;0,28)	
			0,1042			0,0850	0,5559	
1	32	29	25	18	15	15		
	2,84	3,69	1,08	2,61	3,80	0,93		
	(2,30)	(3,09)	(-0,35;2,51)	(2,66)	(3,53)	(-0,97;2,83)	0,06	
			0,44			0,38	(-0,88;1,00)	
			0,1333			0,3101	0,8974	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	30	20	19		
	3,38	3,30	0,46	2,67	2,90	1,53		
	(3,18)	(3,07)	(-0,46;1,38)	(2,90)	(3,09)	(-0,17;3,22)	-0,35	
			0,15			0,50	(-0,90;0,21)	
			0,3171			0,0748	0,2177	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0464
Ja	97	85	76	47	37	33		
	3,10	3,04	0,21	2,60	3,84	1,58		
	(2,93)	(2,93)	(-0,46;0,89)	(2,73)	(3,15)	(0,40;2,75)	-0,48	
			0,07			0,55	(-0,92;-0,03	
			0,5363			0,0102	0,0350	
Nein	98	87	77	54	45	43		
	2,55	3,21	0,96	2,54	3,24	0,60		
	(2,77)	(2,90)	(0,29;1,64)	(2,73)	(2,92)	(-0,35;1,56)	0,13	
			0,35			0,22	(-0,28;0,54)	
			0,0058			0,2105	0,5371	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,6383
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,00	4,50	1,50	6,00	5,00	-1,00		
	(2,83)	(6,36)	(-30,3;33,27)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,6560			n. b.	0,6667	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	82	74	46	37	33		
	2,98	3,24	0,54	2,26	3,27	1,30		
	(2,90)	(2,97)	(-0,12;1,20)	(2,77)	(3,19)	(0,14;2,47)	-0,27	
			0,19			0,46	(-0,70;0,17)	
			0,1081			0,0299	0,2270	
Keine Knochenmetastasen	94	87	76	54	44	42		
	2,69	2,94	0,54	2,76	3,68	0,86		
	(2,83)	(2,81)	(-0,16;1,24)	(2,66)	(2,92)	(-0,14;1,86)	-0,11	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,19			0,31	(-0,54;0,31)	
			0,1298			0,0913	0,5976	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,2411
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	5,00	4,70	0,04	5,48	4,80	-0,67		
	(2,85)	(3,13)	(-0,90;0,99)	(3,31)	(3,21)	(-2,97;1,63)	0,24	
			0,01			-0,22	(-0,45;0,93)	
			0,9266			0,5440	0,4899	
Niedrig	127	101	100	78	60	60		
	1,83	2,64	1,00	1,73	3,28	1,48		
	(2,26)	(2,67)	(0,45;1,55)	(1,86)	(2,99)	(0,75;2,22)	-0,23	
			0,47			0,70	(-0,66;0,20)	
			0,0005			0,0002	0,2937	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,9798
<6 Monate	67	54	49	30	24	22		
	3,12	3,26	0,71	2,63	3,75	1,09		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,01)	(2,84)	(-0,11;1,54)	(2,75)	(3,37)	(-0,74;2,92)	-0,13	
			0,24			0,37	(-0,71;0,45)	
			0,0897			0,2288	0,6593	
≥ 6 Monate	126	117	103	70	57	53		
	2,68	3,09	0,53	2,56	3,33	0,89		
	(2,78)	(2,95)	(-0,06;1,13)	(2,74)	(2,85)	(0,14;1,64)	-0,13	
			0,19			0,32	(-0,48;0,23)	
			0,0781			0,0211	0,4785	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,5300
Ja	71	64	55	46	34	33		
	3,10	3,31	0,58	2,54	3,35	1,33		
	(2,79)	(2,98)	(-0,16;1,32)	(2,73)	(3,29)	(0,10;2,56)	-0,27	
			0,21			0,48	(-0,75;0,21)	
			0,1220			0,0346	0,2641	
Nein	124	108	98	55	48	43		
	2,67	3,01	0,59	2,58	3,63	0,79		
	(2,89)	(2,88)	(-0,03;1,22)	(2,73)	(2,84)	(-0,14;1,73)	-0,07	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,21			0,28	(-0,46;0,32)	
			0,0628			0,0950	0,7255	
RAS Mutationsstatus								
								0,9745
Positiv	11	10	8	2	1	1		
	3,91	3,40	0,13	0,00	0,00	0,00		
	(2,98)	(2,84)	(-2,72;2,97)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,04	
			0,04			0,00	(-2,95;3,04)	
			0,9201			n. b.	0,9733	
Negativ	44	44	37	14	15	14		
	2,48	2,95	0,89	2,43	3,47	1,21		
	(2,55)	(3,13)	(-0,14;1,93)	(2,47)	(3,09)	(-0,98;3,41)	-0,13	
			0,35			0,48	(-0,95;0,70)	
			0,0893			0,2540	0,7574	
Unbekannt	140	118	108	85	66	61		
	2,85	3,16	0,52	2,65	3,58	1,00		
	(2,93)	(2,85)	(-0,04;1,08)	(2,77)	(3,02)	(0,20;1,80)	-0,17	
			0,18			0,35	(-0,50;0,16)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0678			0,0154	0,3174	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,9353
Neg-Pos	8	7	5	2	1	1		
	3,75	2,14	-1,00	0,00	0,00	0,00		
	(3,15)	(2,04)	(-4,93;2,93)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,34	
			-0,34			0,00	(-3,60;2,92)	
			0,5185			n. b.	0,7872	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,37	3,17	1,31	2,00	4,00	2,00		
	(2,19)	(3,47)	(-0,48;3,10)	(2,27)	(3,30)	(-0,57;4,57)	-0,31	
			0,59			0,90	(-1,64;1,02)	
			0,1391			0,1080	0,6322	
Neg-Unb	3 2,00 (2,00)	3 5,67 (1,15)	3 3,67 (-3,92;11,26) n. b. 0,1732	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q4.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

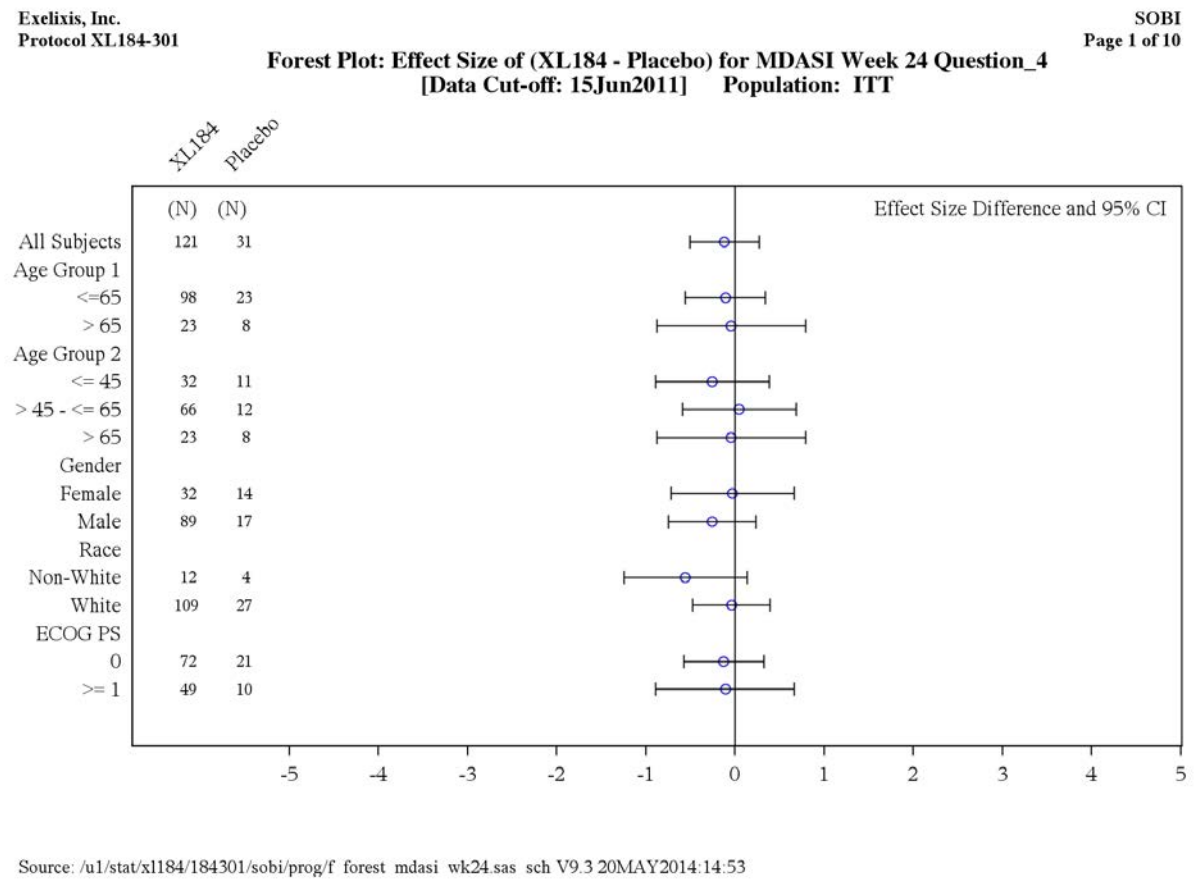


Abbildung 4-55: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

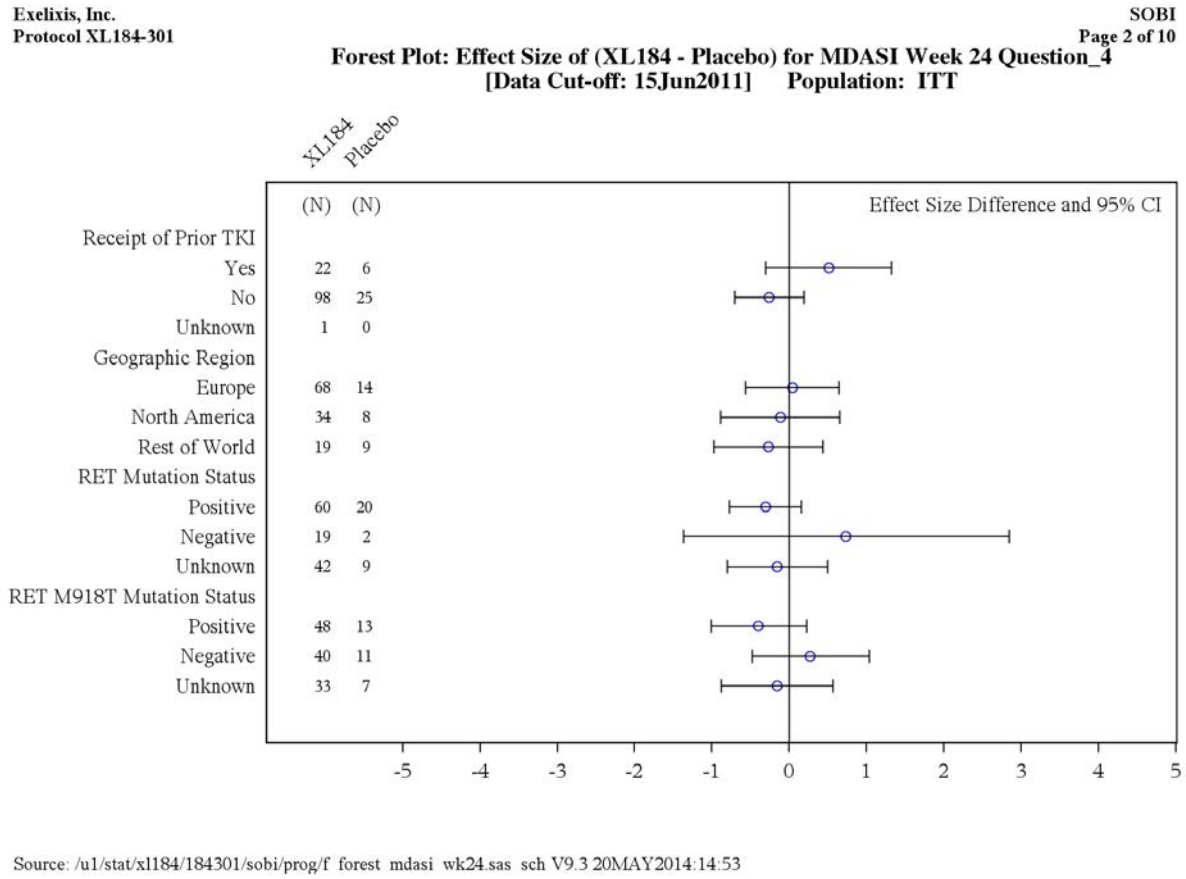


Abbildung 4-56: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

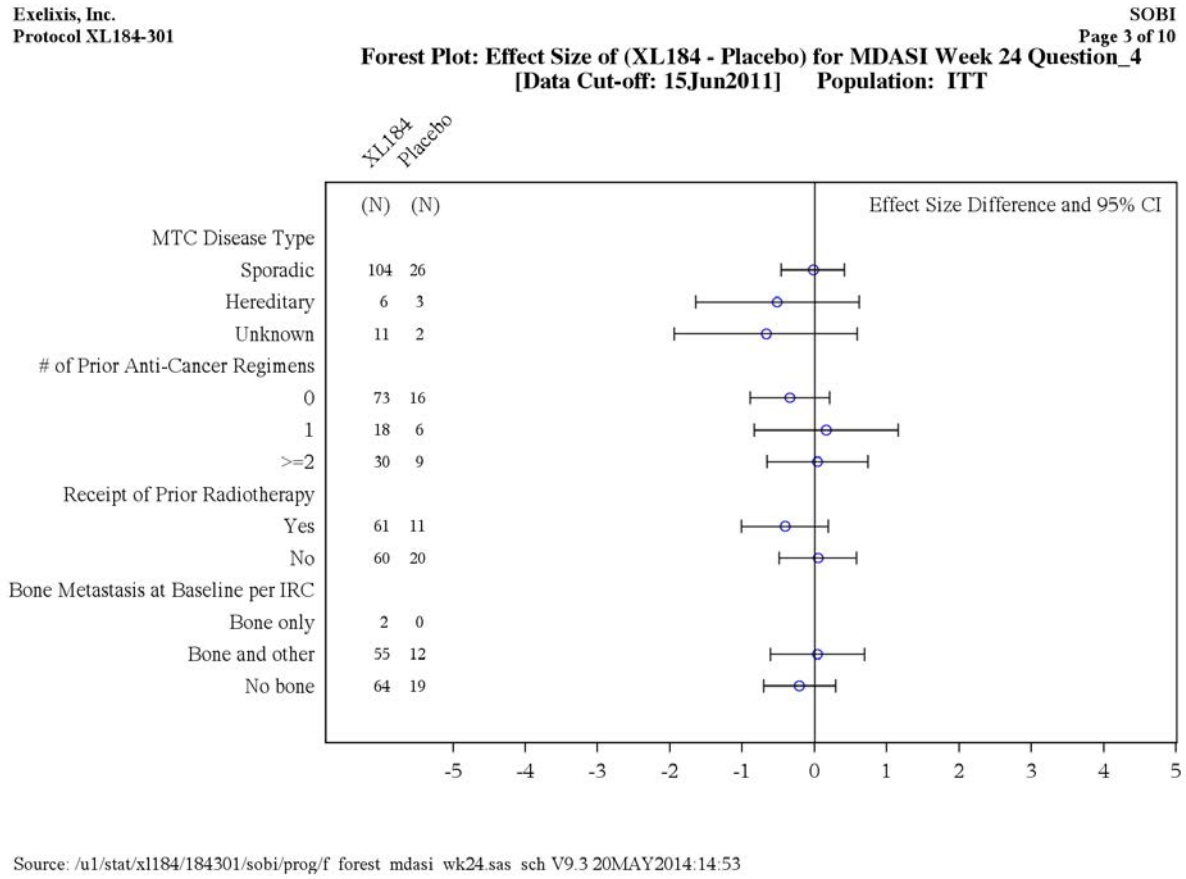


Abbildung 4-57: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

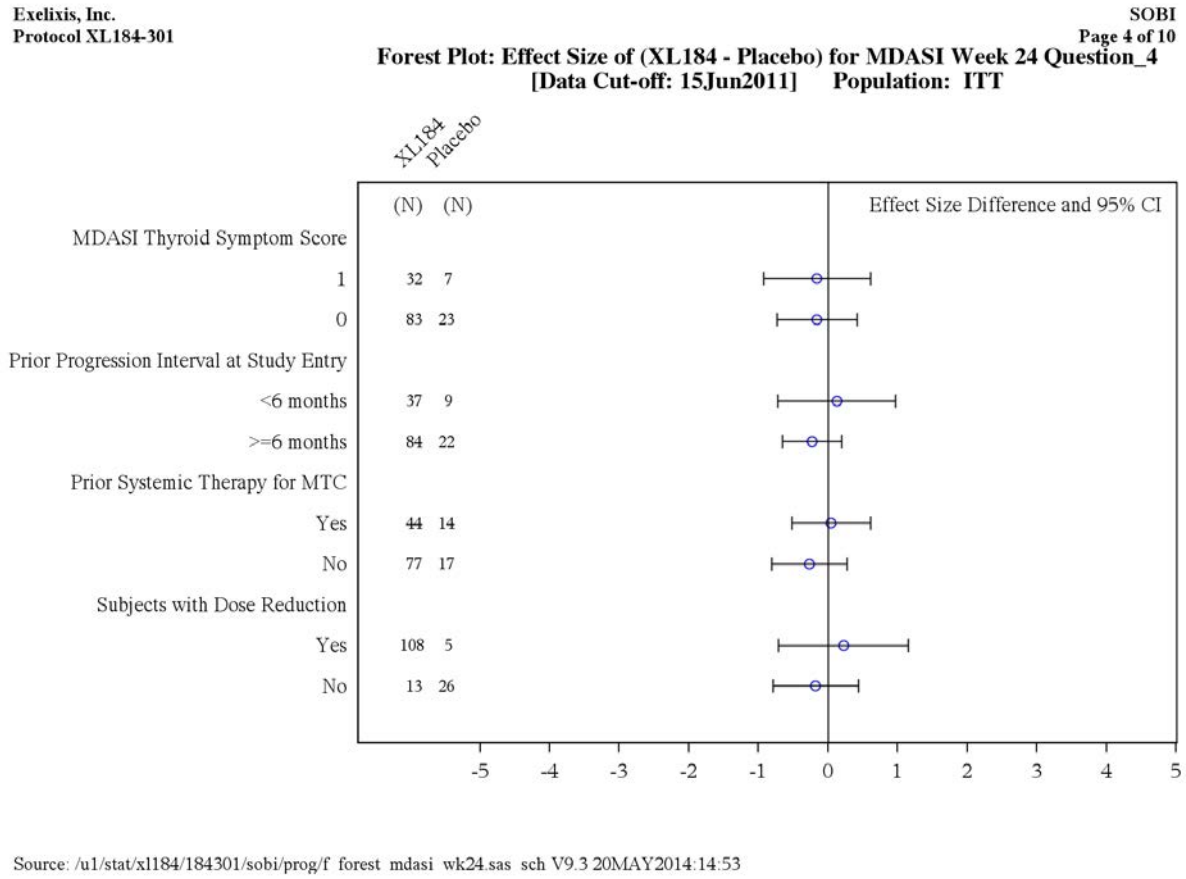


Abbildung 4-58: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

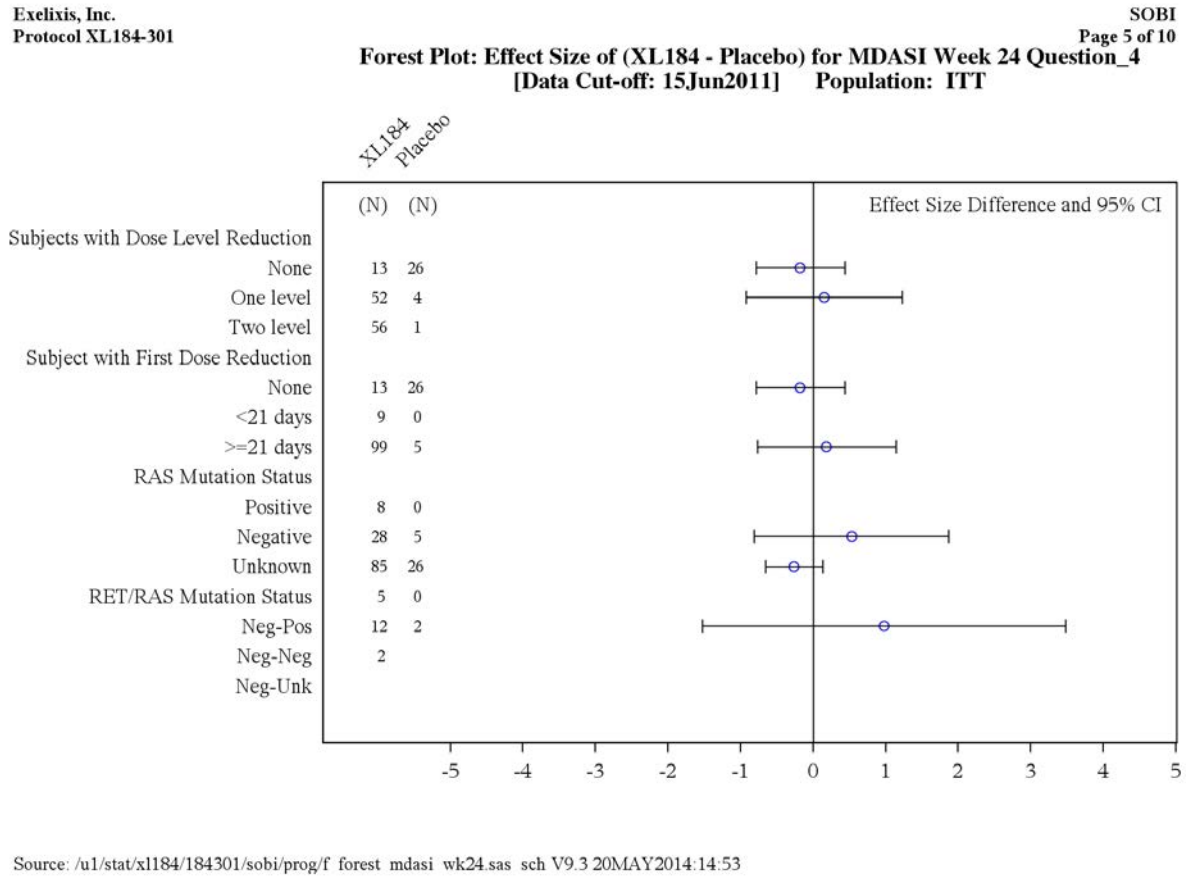


Abbildung 4-59: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24

Quelle: f8.1_q4_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-319: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schlafstörungen, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	121	101	33	31		
	2,83	2,57	0,21	2,56	2,52	0,55		
	(2,86)	(2,67)	(-0,29;0,71)	(2,72)	(2,56)	(-0,44;1,53)	-0,12	
			0,08			0,20	(-0,51;0,27)	
			0,3966			0,2638	0,5491	
Altersgruppe 1								
								0,8824
<= 65	156	109	98	80	24	23		
	2,97	2,70	0,03	2,58	2,29	0,35		
	(2,84)	(2,77)	(-0,53;0,59)	(2,80)	(2,51)	(-0,80;1,50)	-0,11	
			0,01			0,12	(-0,56;0,34)	
			0,9135			0,5365	0,6207	
> 65	39	27	23	21	9	8		
	2,26	2,07	1,00	2,52	3,11	1,13		
	(2,87)	(2,20)	(-0,16;2,16)	(2,42)	(2,76)	(-1,26;3,51)	-0,05	
			0,37			0,41	(-0,88;0,79)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0873			0,3011	0,9117	
Altersgruppe 2								
								0,8059
<=45	49	36	32	30	12	11		
	2,86	3,06	0,19	2,57	2,50	0,91		
	(2,92)	(2,64)	(-0,78;1,16)	(2,58)	(2,84)	(-0,35;2,16)	-0,26	
			0,07			0,32	(-0,89;0,38)	
			0,6964			0,1377	0,4169	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	3,02	2,52	-0,05	2,58	2,08	-0,17		
	(2,82)	(2,83)	(-0,74;0,65)	(2,96)	(2,23)	(-2,21;1,88)	0,04	
			-0,02			-0,06	(-0,59;0,68)	
			0,8970			0,8607	0,8943	
> 65	39	27	23	21	9	8		
	2,26	2,07	1,00	2,52	3,11	1,13		
	(2,87)	(2,20)	(-0,16;2,16)	(2,42)	(2,76)	(-1,26;3,51)	-0,05	
			0,37			0,41	(-0,88;0,79)	
			0,0873			0,3011	0,9117	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,5861
Frauen	57	39	32	35	14	14		
	3,14	2,59	-0,16	3,03	2,43	-0,07		
	(3,07)	(2,66)	(-1,36;1,05)	(3,01)	(3,08)	(-1,82;1,67)	-0,03	
			-0,05			-0,02	(-0,72;0,66)	
			0,7937			0,9309	0,9356	
Männer	138	97	89	66	19	17		
	2,70	2,57	0,35	2,32	2,58	1,06		
	(2,76)	(2,68)	(-0,19;0,89)	(2,54)	(2,19)	(-0,14;2,26)	-0,26	
			0,13			0,39	(-0,75;0,23)	
			0,2009			0,0795	0,2888	
Ethnie								
								0,3411
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,76	1,23	0,25	2,55	3,20	2,00		
	(3,02)	(1,30)	(-0,77;1,27)	(3,30)	(1,30)	(-1,44;5,44)	-0,56	
			0,08			0,64	(-1,25;0,13)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5997			0,1612	0,1029	
Kaukasisch	174	123	109	90	28	27		
	2,83	2,72	0,21	2,57	2,39	0,33		
	(2,84)	(2,74)	(-0,34;0,76)	(2,66)	(2,73)	(-0,74;1,41)	-0,04	
			0,08			0,12	(-0,48;0,39)	
			0,4466			0,5295	0,8422	
ECOG-PS								
								0,9712
0	113	79	72	53	21	21		
	2,55	2,47	0,17	2,19	2,24	0,52		
	(2,89)	(2,77)	(-0,44;0,77)	(2,55)	(2,61)	(-0,58;1,63)	-0,13	
			0,06			0,19	(-0,58;0,32)	
			0,5827			0,3333	0,5709	
≥1	82	57	49	48	12	10		
	3,21	2,72	0,29	2,98	3,00	0,60		
	(2,78)	(2,54)	(-0,60;1,17)	(2,86)	(2,52)	(-1,77;2,97)	-0,11	
			0,10			0,21	(-0,89;0,66)	
			0,5213			0,5801	0,7733	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,1376
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,94	3,14	-0,14	2,96	0,83	-1,50		
	(2,50)	(2,81)	(-1,11;0,83)	(2,94)	(1,17)	(-4,37;1,37)	0,51	
			-0,05			-0,56	(-0,31;1,32)	
			0,7730			0,2374	0,2102	
Nein	156	107	98	76	27	25		
	2,71	2,37	0,31	2,39	2,89	1,04		
	(2,88)	(2,58)	(-0,28;0,89)	(2,64)	(2,65)	(0,02;2,06)	-0,26	
			0,11			0,37	(-0,71;0,19)	
			0,3001			0,0463	0,2491	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	7,67	8,00	-1,00	6,00				
	(1,15)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8034
Europa	112	75	68	55	15	14		
	2,54	2,16	-0,12	2,45	1,87	-0,21		
	(2,69)	(2,73)	(-0,80;0,56)	(2,54)	(2,03)	(-1,58;1,15)	0,04	
			-0,04			-0,08	(-0,57;0,64)	
			0,7300			0,7394	0,9044	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	3,35	3,50	0,76	2,52	2,00	1,13		
	(3,07)	(2,62)	(-0,30;1,83)	(3,02)	(2,35)	(-0,99;3,24)	-0,12	
			0,25			0,37	(-0,89;0,65)	
			0,1527			0,2492	0,7585	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,92	2,16	0,42	3,07	4,11	1,22		
	(3,01)	(2,06)	(-0,57;1,42)	(2,81)	(3,10)	(-1,26;3,71)	-0,27	
			0,14			0,42	(-0,98;0,43)	
			0,3855			0,2894	0,4323	
RET-Mutationsstatus								
								0,4399

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	68	60	58	21	20		
	2,82	2,10	-0,37	3,02	2,48	0,55		
	(2,90)	(2,46)	(-1,01;0,28)	(2,92)	(2,69)	(-0,89;1,99)	-0,31	
			-0,13			0,19	(-0,78;0,15)	
			0,2613			0,4328	0,1847	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,70	3,96	2,26	1,60	3,50	0,50		
	(2,47)	(3,36)	(0,67;3,85)	(2,17)	(4,95)	(-18,6;19,56)	0,73	
			0,94			0,21	(-1,37;2,84)	
			0,0078			0,7952	0,4739	
Unbekannt	68	45	42	33	10	9		
	2,88	2,58	0,12	2,06	2,40	0,56		
	(2,98)	(2,37)	(-0,67;0,90)	(2,37)	(2,07)	(-0,99;2,10)	-0,16	
			0,04			0,20	(-0,80;0,49)	
			0,7611			0,4304	0,6289	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,3513
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,73	2,04	-0,46	2,98	2,57	0,69		
	(2,86)	(2,34)	(-1,23;0,32)	(2,95)	(3,11)	(-1,38;2,76)	-0,40	
			-0,16			0,24	(-1,01;0,22)	
			0,2395			0,4801	0,1995	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,87	3,02	0,78	1,80	2,33	0,09		
	(2,63)	(3,05)	(-0,14;1,69)	(2,14)	(2,27)	(-1,36;1,55)	0,27	
			0,31			0,04	(-0,48;1,03)	
			0,0955			0,8920	0,4669	
Unbekannt	52	38	33	30	7	7		
	2,90	2,79	0,52	2,77	2,71	1,00		
	(3,16)	(2,55)	(-0,44;1,47)	(2,82)	(2,14)	(-0,85;2,85)	-0,16	
			0,17			0,33	(-0,88;0,56)	
			0,2822			0,2341	0,6574	
MTC-Form								
								0,5534
Sporadisch	170	116	104	84	28	26		
	2,78	2,58	0,43	2,56	2,64	0,50		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,87)	(2,65)	(-0,11;0,98)	(2,65)	(2,71)	(-0,68;1,68)	-0,02	
			0,15			0,18	(-0,46;0,41)	
			0,1190			0,3902	0,9137	
Hereditär	10	8	6	8	3	3		
	3,60	3,50	-0,67	3,25	2,33	1,00		
	(2,95)	(3,42)	(-3,29;1,96)	(3,54)	(1,53)	(-1,48;3,48)	-0,52	
			-0,21			0,31	(-1,65;0,62)	
			0,5430			0,2254	0,3159	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,80	1,92	-1,36	2,00	1,00	0,50		
	(2,76)	(2,31)	(-2,81;0,09)	(2,78)	(1,41)	(-5,85;6,85)	-0,67	
			-0,49			0,18	(-1,94;0,59)	
			0,0625			0,5000	0,2658	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,5694
0	116	81	73	53	18	16		
	2,59	2,41	0,37	2,49	3,44	1,31		
	(2,85)	(2,64)	(-0,30;1,03)	(2,68)	(2,77)	(-0,09;2,71)	-0,34	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			0,47	(-0,89;0,21)	
			0,2713			0,0640	0,2281	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,84	2,43	-0,28	2,61	0,83	-0,67		
	(2,30)	(2,27)	(-1,65;1,10)	(2,66)	(1,33)	(-1,94;0,60)	0,16	
			-0,11			-0,27	(-0,84;1,16)	
			0,6749			0,2354	0,7440	
>=2	47	34	30	30	9	9		
	3,38	3,06	0,13	2,67	1,78	0,00		
	(3,18)	(2,95)	(-0,86;1,13)	(2,90)	(2,05)	(-2,49;2,49)	0,04	
			0,04			0,00	(-0,66;0,74)	
			0,7857			1,0000	0,9009	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2612
Ja	97	68	61	47	13	11		
	3,10	2,81	0,20	2,60	2,92	1,36		
	(2,93)	(2,72)	(-0,47;0,87)	(2,73)	(3,23)	(-0,50;3,22)	-0,41	
			0,07			0,48	(-1,01;0,19)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5597			0,1332	0,1817	
Nein	98	68	60	54	20	20		
	2,55	2,34	0,23	2,54	2,25	0,10		
	(2,77)	(2,61)	(-0,53;1,00)	(2,73)	(2,07)	(-1,11;1,31)	0,05	
			0,08			0,04	(-0,49;0,58)	
			0,5429			0,8649	0,8577	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,5550
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,00	1,50	-1,50	6,00				
	(2,83)	(2,12)	(-7,85;4,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2048			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	2,98	2,66	0,27	2,26	1,92	0,17		
	(2,90)	(2,78)	(-0,50;1,04)	(2,77)	(3,15)	(-1,93;2,26)	0,04	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,10			0,06	(-0,61;0,69)	
			0,4801			0,8642	0,9098	
Keine Knochenmetastasen	94	72	64	54	20	19		
	2,69	2,53	0,22	2,76	2,90	0,79		
	(2,83)	(2,61)	(-0,47;0,91)	(2,66)	(2,10)	(-0,31;1,89)	-0,21	
			0,08			0,28	(-0,71;0,29)	
			0,5296			0,1477	0,4151	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,9067
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	5,00	3,09	-0,91	5,48	4,43	-0,43		
	(2,85)	(2,45)	(-1,73;-0,08)	(3,31)	(3,55)	(-4,42;3,56)	-0,16	
			-0,30			-0,14	(-0,93;0,61)	
			0,0326			0,8015	0,6767	
Niedrig	127	83	83	78	23	23		
	1,83	2,22	0,63	1,73	2,04	0,96		
	(2,26)	(2,62)	(0,03;1,22)	(1,86)	(2,10)	(0,10;1,82)	-0,16	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,30			0,45	(-0,73;0,42)	
			0,0394			0,0308	0,5895	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,4120
<6 Monate	67	41	37	30	10	9		
	3,12	2,98	0,59	2,63	3,60	0,22		
	(3,01)	(3,03)	(-0,46;1,64)	(2,75)	(2,91)	(-2,82;3,27)	0,13	
			0,20			0,08	(-0,72;0,97)	
			0,2583			0,8705	0,7637	
≥ 6 Monate	126	95	84	70	23	22		
	2,68	2,40	0,05	2,56	2,04	0,68		
	(2,78)	(2,49)	(-0,52;0,61)	(2,74)	(2,31)	(-0,23;1,59)	-0,23	
			0,02			0,25	(-0,66;0,20)	
			0,8672			0,1348	0,2922	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4311
Ja	71	50	44	46	14	14		
	3,10	2,72	-0,02	2,54	1,50	-0,14		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,79)	(2,77)	(-0,79;0,74)	(2,73)	(1,83)	(-1,66;1,37)	0,04	
			-0,01			-0,05	(-0,52;0,61)	
			0,9524			0,8419	0,8780	
Nein	124	86	77	55	19	17		
	2,67	2,49	0,35	2,58	3,26	1,12		
	(2,89)	(2,62)	(-0,31;1,02)	(2,73)	(2,81)	(-0,25;2,49)	-0,27	
			0,12			0,39	(-0,81;0,27)	
			0,2966			0,1032	0,3236	
RAS Mutationsstatus								
								0,1535
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,91	3,70	0,00	0,00				
	(2,98)	(3,16)	(-1,90;1,90)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,00			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			1,0000			n. b.	n. b.	
Negativ	44	32	28	14	5	5		
	2,48	2,97	1,14	2,43	3,20	-0,20		
	(2,55)	(2,78)	(-0,11;2,40)	(2,47)	(2,86)	(-5,71;5,31)	0,53	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,45			-0,08	(-0,81;1,87)	
			0,0729			0,9246	0,4246	
Unbekannt	140	94	85	85	28	26		
	2,85	2,32	-0,07	2,65	2,39	0,69		
	(2,93)	(2,56)	(-0,64;0,49)	(2,77)	(2,54)	(-0,24;1,63)	-0,27	
			-0,02			0,24	(-0,66;0,13)	
			0,8043			0,1392	0,1848	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	3,75	4,00	0,80	0,00				
	(3,15)	(3,42)	(-2,41;4,01)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,27			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5275			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,37	3,86	2,67	2,00	3,50	0,50		
	(2,19)	(3,25)	(0,49;4,84)	(2,27)	(4,95)	(-18,6;19,56)	0,98	
			1,21			0,23	(-1,53;3,48)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0206			0,7952	0,4111	
Neg-Unb	3 2,00 (2,00)	2 4,50 (6,36)	2 3,50 (-41,0;47,97) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

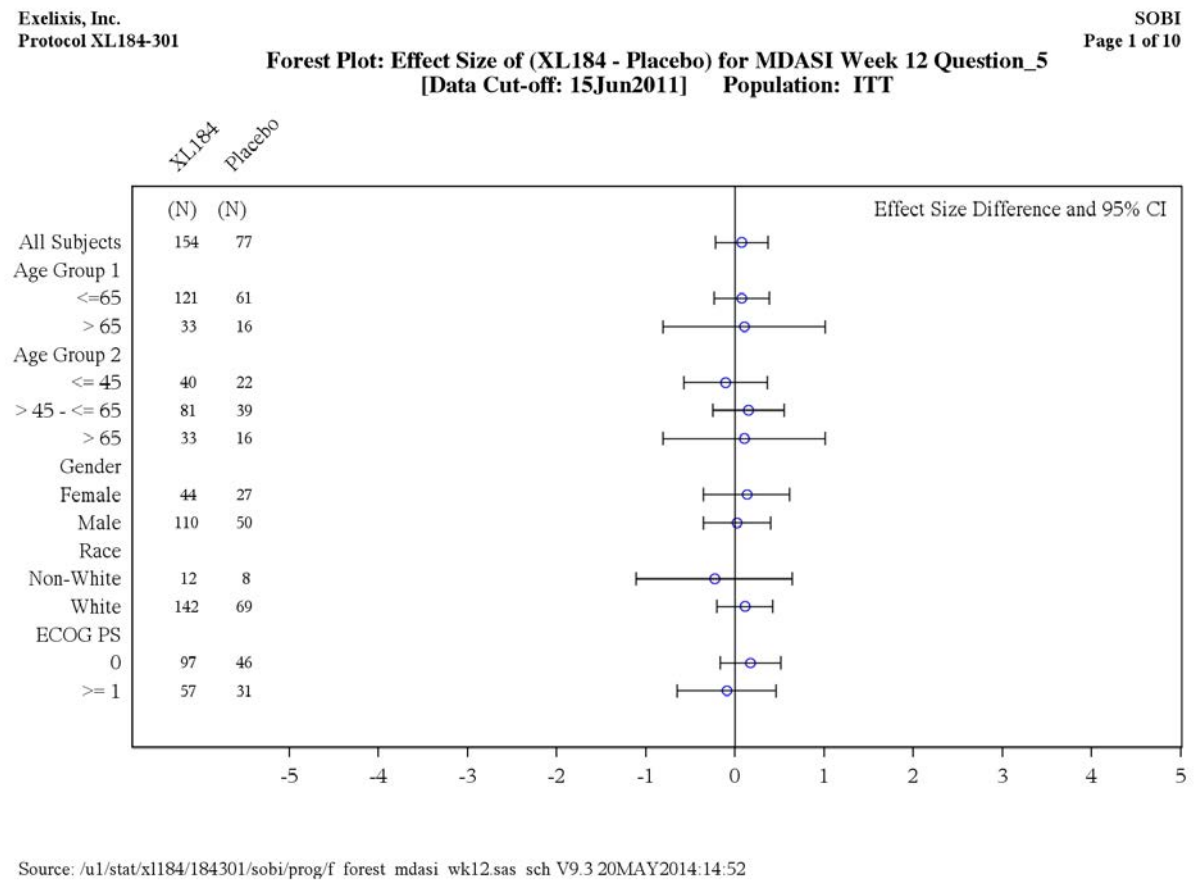


Abbildung 4-60: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

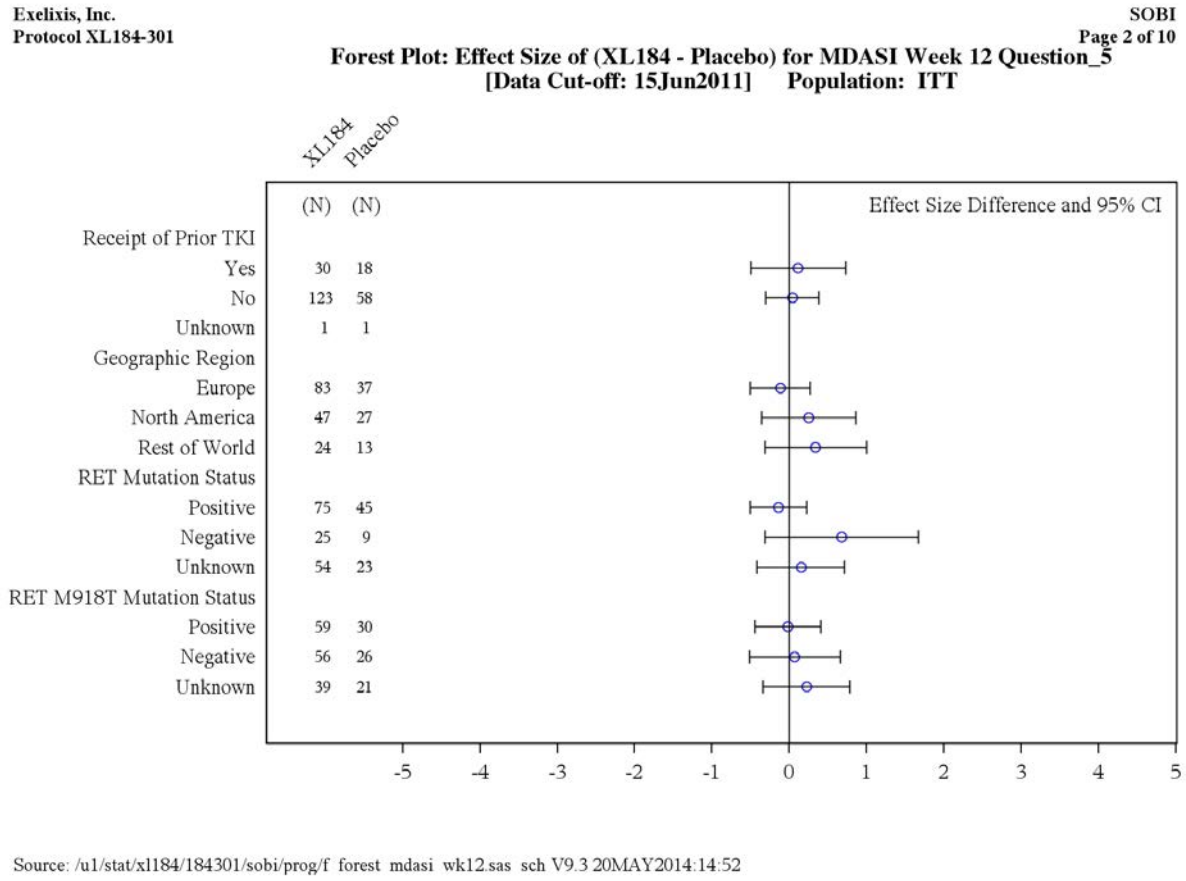


Abbildung 4-61: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

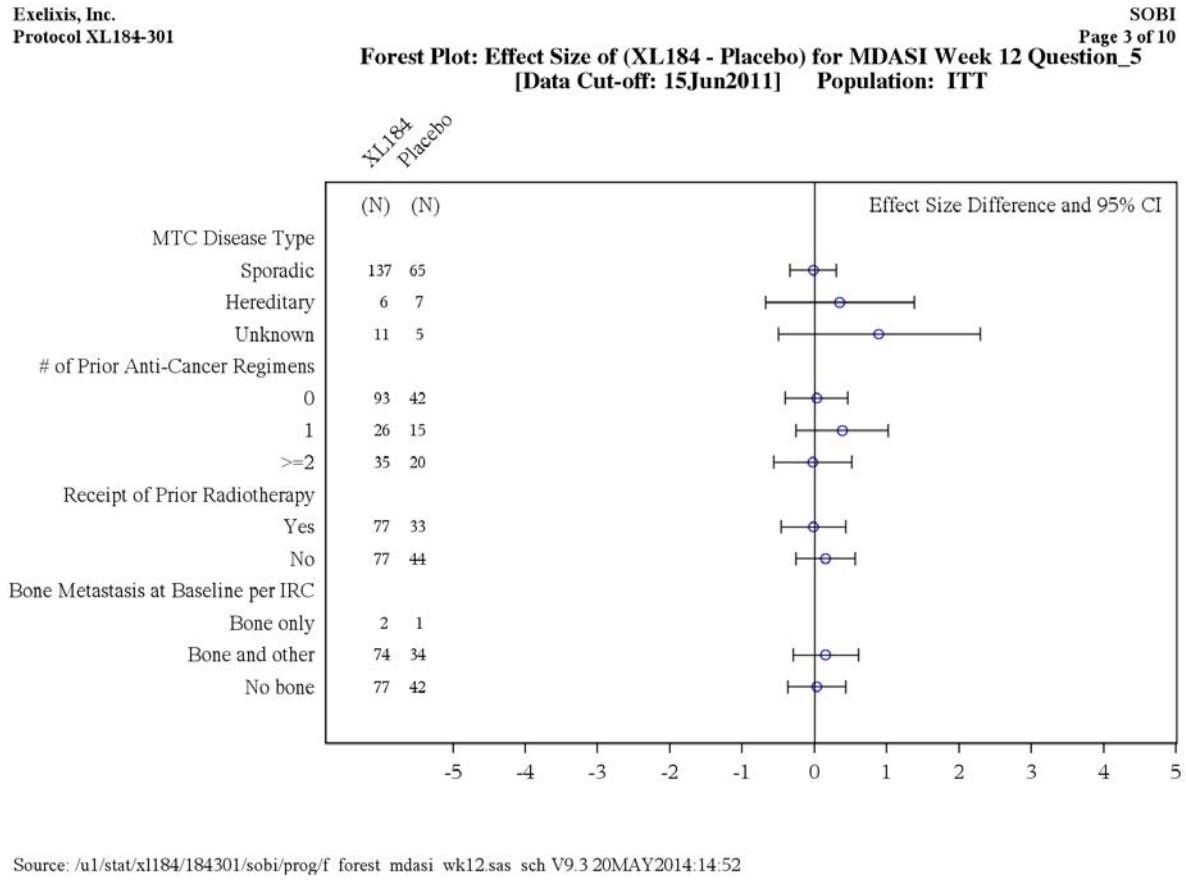


Abbildung 4-62: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

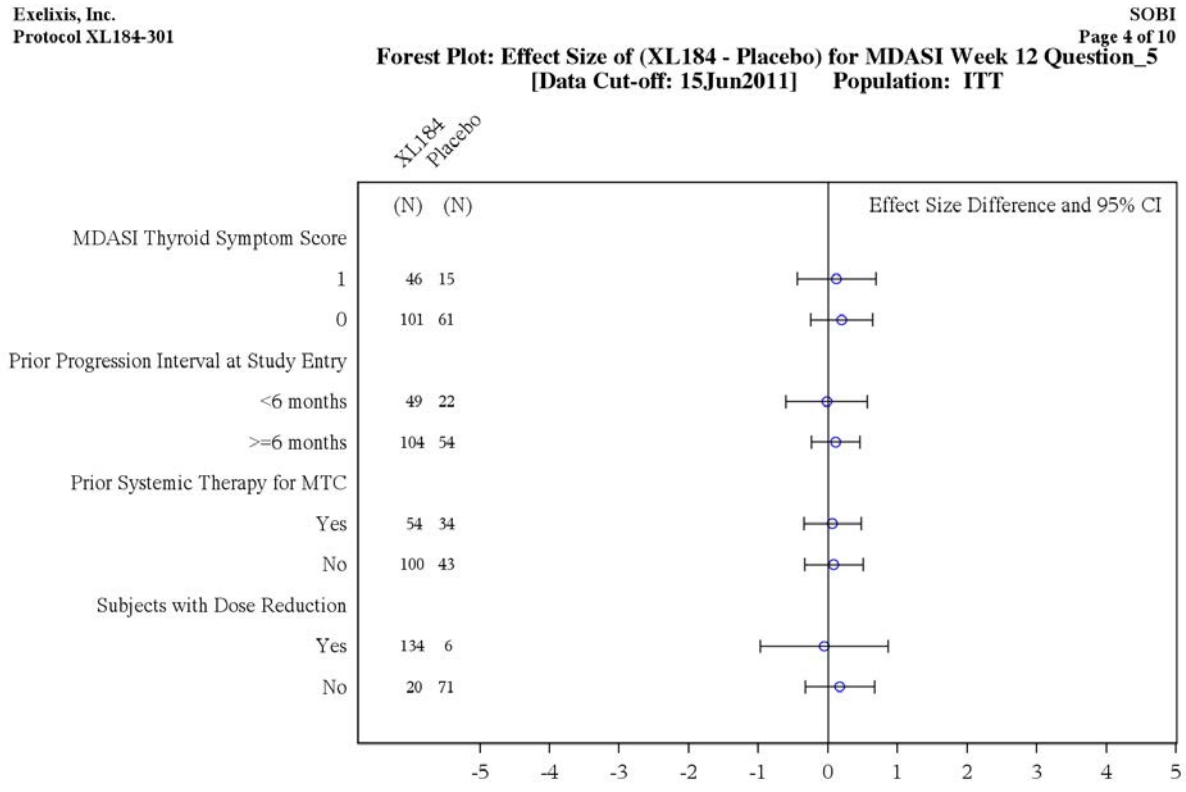


Abbildung 4-63: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

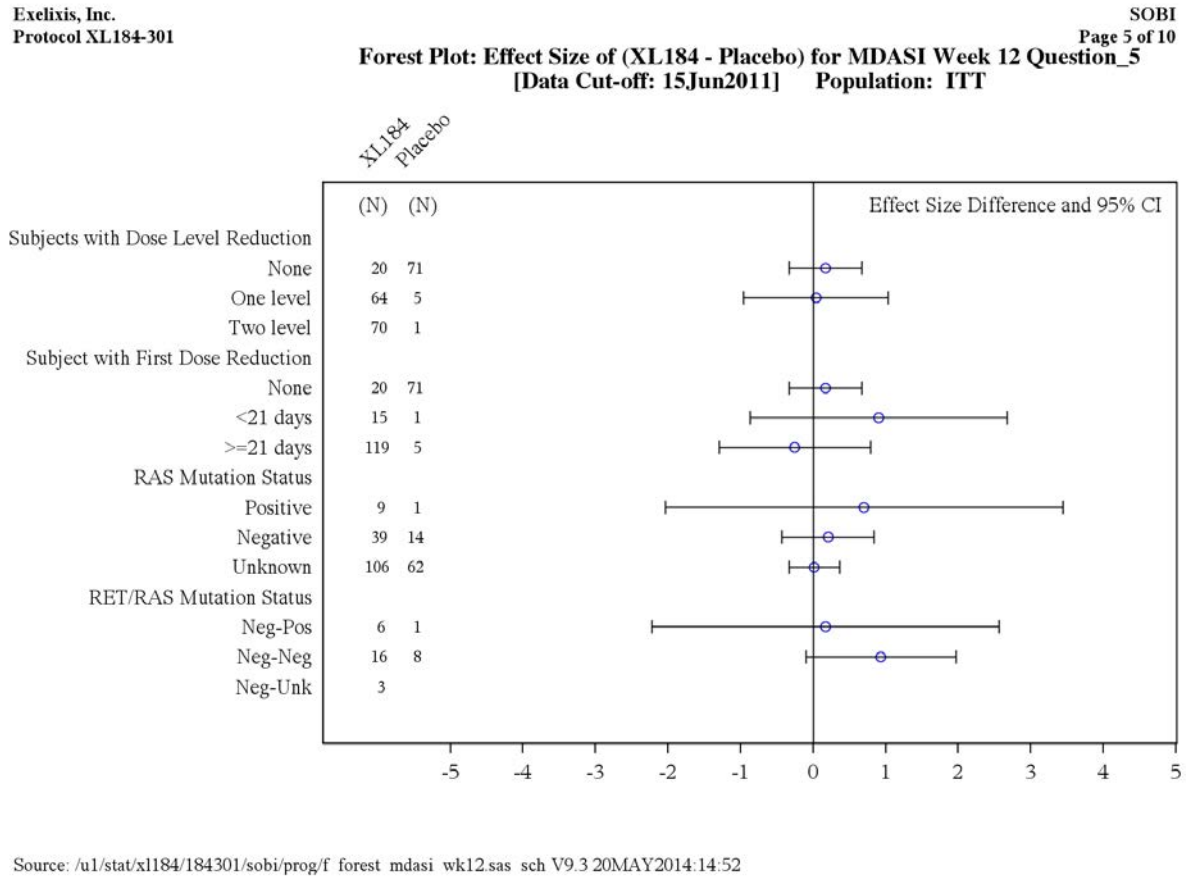


Abbildung 4-64: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-320: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	173	154	100	83	77		
	2,83	3,37	0,54	2,58	2,89	0,34		
	(2,83)	(3,07)	(0,04;1,04)	(2,50)	(2,62)	(-0,21;0,88)	0,07	
			0,20			0,12	(-0,22;0,37)	
			0,0357			0,2226	0,6230	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,9502
≤ 65	154	134	121	80	64	61		
	3,02	3,49	0,38	2,94	3,08	0,20		
	(2,86)	(3,13)	(-0,14;0,90)	(2,52)	(2,73)	(-0,43;0,82)	0,07	
			0,14			0,07	(-0,24;0,38)	
			0,1493			0,5315	0,6707	
> 65	40	39	33	20	19	16		
	2,10	2,97	1,12	1,15	2,26	0,88		
	(2,61)	(2,85)	(-0,30;2,54)	(1,84)	(2,18)	(-0,34;2,09)	0,10	
			0,47			0,37	(-0,81;1,01)	
			0,1177			0,1450	0,8207	
Altersgruppe 2								
								0,7626
≤45	48	45	40	30	24	22		
	2,92	3,44	0,18	2,60	3,04	0,45		
	(2,89)	(3,09)	(-0,53;0,88)	(1,99)	(2,61)	(-0,64;1,55)	-0,11	
			0,07			0,18	(-0,58;0,36)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,6187			0,3966	0,6486	
45 - 65	106	89	81	50	40	39		
	3,07	3,51	0,48	3,14	3,10	0,05		
	(2,86)	(3,16)	(-0,22;1,18)	(2,79)	(2,83)	(-0,74;0,85)	0,15	
			0,17			0,02	(-0,25;0,55)	
			0,1755			0,8966	0,4570	
> 65	40	39	33	20	19	16		
	2,10	2,97	1,12	1,15	2,26	0,88		
	(2,61)	(2,85)	(-0,30;2,54)	(1,84)	(2,18)	(-0,34;2,09)	0,10	
			0,47			0,37	(-0,81;1,01)	
			0,1177			0,1450	0,8207	
Geschlecht								
								0,6999
Frauen	57	52	44	34	29	27		
	3,35	3,75	0,20	3,06	3,00	-0,19		
	(3,31)	(3,16)	(-0,84;1,25)	(2,66)	(2,75)	(-1,15;0,78)	0,13	
			0,07			-0,06	(-0,36;0,61)	
			0,6942			0,6959	0,6077	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Männer	137	121	110	66	54	50		
	2,61	3,21	0,67	2,33	2,83	0,62		
	(2,58)	(3,02)	(0,10;1,25)	(2,39)	(2,58)	(-0,05;1,29)	0,02	
			0,27			0,25	(-0,36;0,40)	
			0,0225			0,0706	0,9139	
Ethnie								
								0,4805
Nicht kaukasisch	20	14	12	11	9	8		
	3,45	3,36	-0,08	2,64	4,11	0,63		
	(3,25)	(2,90)	(-1,97;1,80)	(2,54)	(2,03)	(-1,37;2,62)	-0,23	
			-0,03			0,21	(-1,11;0,64)	
			0,9243			0,4830	0,5804	
Kaukasisch	174	159	142	89	74	69		
	2,76	3,37	0,59	2,57	2,74	0,30		
	(2,78)	(3,09)	(0,06;1,12)	(2,51)	(2,66)	(-0,28;0,89)	0,11	
			0,22			0,11	(-0,21;0,42)	
			0,0281			0,3013	0,5083	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen- interaktion
								0,3959
0	112	105	97	52	49	46		
	2,68	3,29	0,75	2,40	2,63	0,28		
	(2,89)	(3,02)	(0,18;1,32)	(2,70)	(2,72)	(-0,46;1,03)	0,17	
			0,27			0,10	(-0,17;0,51)	
			0,0101			0,4489	0,3376	
>=1	82	68	57	48	34	31		
	3,04	3,50	0,18	2,77	3,26	0,42		
	(2,74)	(3,16)	(-0,79;1,14)	(2,27)	(2,47)	(-0,42;1,26)	-0,09	
			0,07			0,16	(-0,65;0,46)	
			0,7181			0,3164	0,7368	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,4967
Ja	36	37	30	23	18	18		
	3,22	3,51	0,33	2,35	2,28	0,00		
	(3,10)	(3,08)	(-0,76;1,42)	(2,57)	(2,40)	(-1,54;1,54)	0,11	
			0,11			0,00	(-0,50;0,73)	
			0,5362			1,0000	0,7093	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nein	155	134	123	76	64	58		
	2,70	3,24	0,56	2,64	3,08	0,47		
	(2,77)	(3,00)	(-0,01;1,14)	(2,51)	(2,69)	(-0,11;1,04)	0,04	
			0,21			0,17	(-0,31;0,38)	
			0,0556			0,1117	0,8383	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	5,00	9,50	4,00	3,00	2,00	-1,00		
	(1,00)	(0,71)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4045
Europa	111	92	83	54	40	37		
	2,94	3,43	0,17	2,63	3,30	0,49		
	(2,79)	(3,17)	(-0,44;0,78)	(2,47)	(2,81)	(-0,34;1,32)	-0,12	
			0,06			0,18	(-0,51;0,27)	
			0,5819			0,2425	0,5519	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,77	3,25	0,85	1,87	2,07	0,19		
	(2,86)	(3,15)	(-0,25;1,95)	(2,29)	(2,42)	(-0,86;1,23)	0,25	
			0,32			0,07	(-0,36;0,86)	
			0,1263			0,7176	0,4183	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	2,50	3,42	1,21	3,87	3,43	0,23		
	(3,00)	(2,54)	(-0,09;2,51)	(2,61)	(2,17)	(-0,82;1,28)	0,34	
			0,42			0,08	(-0,32;1,00)	
			0,0670			0,6410	0,2995	
RET-Mutationsstatus								
								0,2486
Positiv	95	84	75	57	48	45		
	2,94	2,75	-0,13	3,16	3,35	0,27		
	(2,81)	(2,66)	(-0,77;0,51)	(2,78)	(2,81)	(-0,54;1,08)	-0,14	
			-0,05			0,10	(-0,51;0,22)	
			0,6788			0,5098	0,4413	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	2,87	3,86	1,28	1,80	1,33	-0,33		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,56)	(3,26)	(-0,13;2,69)	(1,75)	(1,87)	(-1,19;0,53)	0,68	
			0,54			-0,14	(-0,32;1,67)	
			0,0727			0,3972	0,1769	
Unbekannt	69	60	54	33	26	23		
	2,67	4,00	1,13	1,82	2,58	0,74		
	(3,00)	(3,37)	(0,21;2,05)	(1,88)	(2,28)	(-0,20;1,68)	0,15	
			0,42			0,27	(-0,42;0,71)	
			0,0176			0,1180	0,6124	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8063
Positiv	73	65	59	41	33	30		
	2,85	3,02	0,20	2,95	3,06	0,27		
	(2,82)	(2,70)	(-0,50;0,91)	(2,74)	(2,82)	(-0,73;1,27)	-0,02	
			0,07			0,10	(-0,45;0,41)	
			0,5663			0,5895	0,9169	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,85	3,40	0,61	2,07	2,59	0,42		
	(2,72)	(3,13)	(-0,34;1,55)	(2,30)	(2,44)	(-0,58;1,43)	0,07	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,23			0,16	(-0,52;0,66)	
			0,2022			0,3935	0,8110	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	2,77	3,83	0,95	2,59	3,00	0,33		
	(3,03)	(3,45)	(-0,11;2,01)	(2,32)	(2,63)	(-0,57;1,24)	0,22	
			0,34			0,12	(-0,34;0,78)	
			0,0771			0,4502	0,4338	
MTC-Form								
								0,3383
Sporadisch	169	154	137	84	71	65		
	2,87	3,33	0,47	2,49	2,90	0,52		
	(2,84)	(3,00)	(-0,06;1,01)	(2,50)	(2,58)	(-0,08;1,13)	-0,02	
			0,17			0,19	(-0,34;0,30)	
			0,0838			0,0876	0,9135	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	3,10	3,00	0,33	4,71	4,14	-0,57		
	(2,28)	(3,21)	(-1,10;1,77)	(2,93)	(3,34)	(-3,01;1,87)	0,35	
			0,13			-0,22	(-0,68;1,38)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5761			0,5872	0,4662	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,20	4,08	1,45	1,78	1,00	-0,80		
	(3,05)	(3,99)	(-0,90;3,81)	(1,09)	(1,00)	(-2,42;0,82)	0,89	
			0,58			-0,32	(-0,50;2,29)	
			0,1985			0,2420	0,1910	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,6284
0	116	101	93	53	47	42		
	2,71	3,02	0,45	2,45	2,89	0,38		
	(2,63)	(2,84)	(-0,22;1,13)	(2,45)	(2,49)	(-0,36;1,13)	0,03	
			0,18			0,15	(-0,41;0,46)	
			0,1878			0,3074	0,9005	
1	32	30	26	18	15	15		
	2,69	4,20	0,96	2,56	2,47	-0,07		
	(2,96)	(3,21)	(-0,13;2,05)	(2,23)	(2,39)	(-1,48;1,34)	0,38	
			0,35			-0,02	(-0,26;1,02)	
			0,0820			0,9207	0,2387	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
>2	46	42	35	29	21	20		
	3,24	3,62	0,46	2,83	3,19	0,55		
	(3,23)	(3,41)	(-0,64;1,55)	(2,80)	(3,12)	(-0,59;1,69)	-0,03	
			0,15			0,18	(-0,57;0,51)	
			0,4016			0,3257	0,9107	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,5847
Ja	96	86	77	47	37	33		
	2,80	3,23	0,44	2,62	3,03	0,48		
	(2,90)	(2,95)	(-0,26;1,14)	(2,36)	(2,67)	(-0,40;1,37)	-0,02	
			0,16			0,18	(-0,46;0,43)	
			0,2141			0,2738	0,9435	
Nein	98	87	77	53	46	44		
	2,86	3,51	0,64	2,55	2,78	0,23		
	(2,77)	(3,19)	(-0,10;1,37)	(2,64)	(2,61)	(-0,49;0,95)	0,15	
			0,23			0,08	(-0,26;0,56)	
			0,0885			0,5265	0,4645	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,3262
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	7,00	6,00	-1,00	0,00	4,00	4,00		
	(0,00)	(1,41)	(-13,7;11,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,2123	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	82	74	45	38	34		
	2,47	3,04	0,64	2,71	2,74	0,24		
	(2,59)	(2,94)	(-0,08;1,35)	(2,69)	(2,55)	(-0,62;1,09)	0,15	
			0,24			0,09	(-0,30;0,61)	
			0,0804			0,5812	0,5076	
Keine Knochenmetastasen	93	88	77	54	44	42		
	3,15	3,59	0,42	2,52	3,00	0,33		
	(3,00)	(3,19)	(-0,32;1,15)	(2,35)	(2,73)	(-0,40;1,07)	0,03	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,15			0,12	(-0,37;0,43)	
			0,2624			0,3643	0,8848	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,9758
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	4,91	5,00	-0,09	4,76	4,67	-0,47		
	(3,04)	(3,44)	(-0,98;0,81)	(3,06)	(2,82)	(-1,80;0,87)	0,12	
			-0,03			-0,15	(-0,44;0,69)	
			0,8459			0,4668	0,6597	
Niedrig	127	102	101	78	61	61		
	1,94	2,69	0,95	2,03	2,56	0,54		
	(2,15)	(2,69)	(0,33;1,58)	(1,97)	(2,43)	(-0,08;1,16)	0,20	
			0,46			0,26	(-0,25;0,64)	
			0,0032			0,0841	0,3856	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6781
<6 Monate	67	54	49	29	24	22		
	2,60	3,09	0,76	2,28	3,13	0,82		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen- interaktion
	(2,64)	(3,03)	(-0,15;1,66)	(2,67)	(2,95)	(-0,37;2,01)	-0,02	
			0,28			0,31	(-0,61;0,56)	
			0,1008			0,1675	0,9354	
≥ 6 Monate	125	118	104	70	58	54		
	2,96	3,50	0,42	2,74	2,81	0,11		
	(2,94)	(3,10)	(-0,19;1,04)	(2,43)	(2,52)	(-0,52;0,74)	0,11	
			0,15			0,04	(-0,24;0,46)	
			0,1774			0,7235	0,5233	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,9900
Ja	70	64	54	45	35	34		
	2,97	3,61	0,48	2,78	2,97	0,29		
	(3,11)	(3,23)	(-0,33;1,29)	(2,60)	(2,82)	(-0,58;1,17)	0,06	
			0,16			0,10	(-0,35;0,48)	
			0,2388			0,4983	0,7607	
Nein	124	109	100	55	48	43		
	2,75	3,23	0,57	2,42	2,83	0,37		
	(2,67)	(2,97)	(-0,08;1,22)	(2,42)	(2,50)	(-0,35;1,10)	0,08	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,22			0,14	(-0,34;0,50)	
			0,0841			0,3072	0,7203	
RAS Mutationsstatus								
								0,6785
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	3,55	3,18	0,33	2,50	0,00	-2,00		
	(3,47)	(3,46)	(-2,54;3,21)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,70	
			0,10			-0,60	(-2,04;3,44)	
			0,7960			n. b.	0,5704	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	3,02	3,93	0,95	2,14	2,40	0,36		
	(2,88)	(3,25)	(-0,05;1,95)	(2,71)	(2,23)	(-0,94;1,65)	0,21	
			0,33			0,13	(-0,43;0,84)	
			0,0624			0,5610	0,5147	
Unbekannt	138	117	106	84	67	62		
	2,71	3,17	0,41	2,65	3,04	0,37		
	(2,77)	(2,96)	(-0,20;1,01)	(2,50)	(2,70)	(-0,25;1,00)	0,01	
			0,15			0,14	(-0,33;0,36)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1877			0,2405	0,9408	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,6296
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	3,63	1,63	-1,50	2,50	0,00	-2,00		
	(3,20)	(2,26)	(-4,22;1,22)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,17	
			-0,50			-0,66	(-2,22;2,56)	
			0,2150			n. b.	0,8651	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,68	4,61	1,94	1,63	1,50	-0,13		
	(2,31)	(3,36)	(0,34;3,54)	(1,92)	(1,93)	(-0,95;0,70)	0,93	
			0,88			-0,06	(-0,10;1,97)	
			0,0208			0,7318	0,0740	
Neg-Unb	3 2,00 (2,65)	3 5,33 (2,52)	3 3,33 (-8,41;15,07) n. b. 0,3463	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q5.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

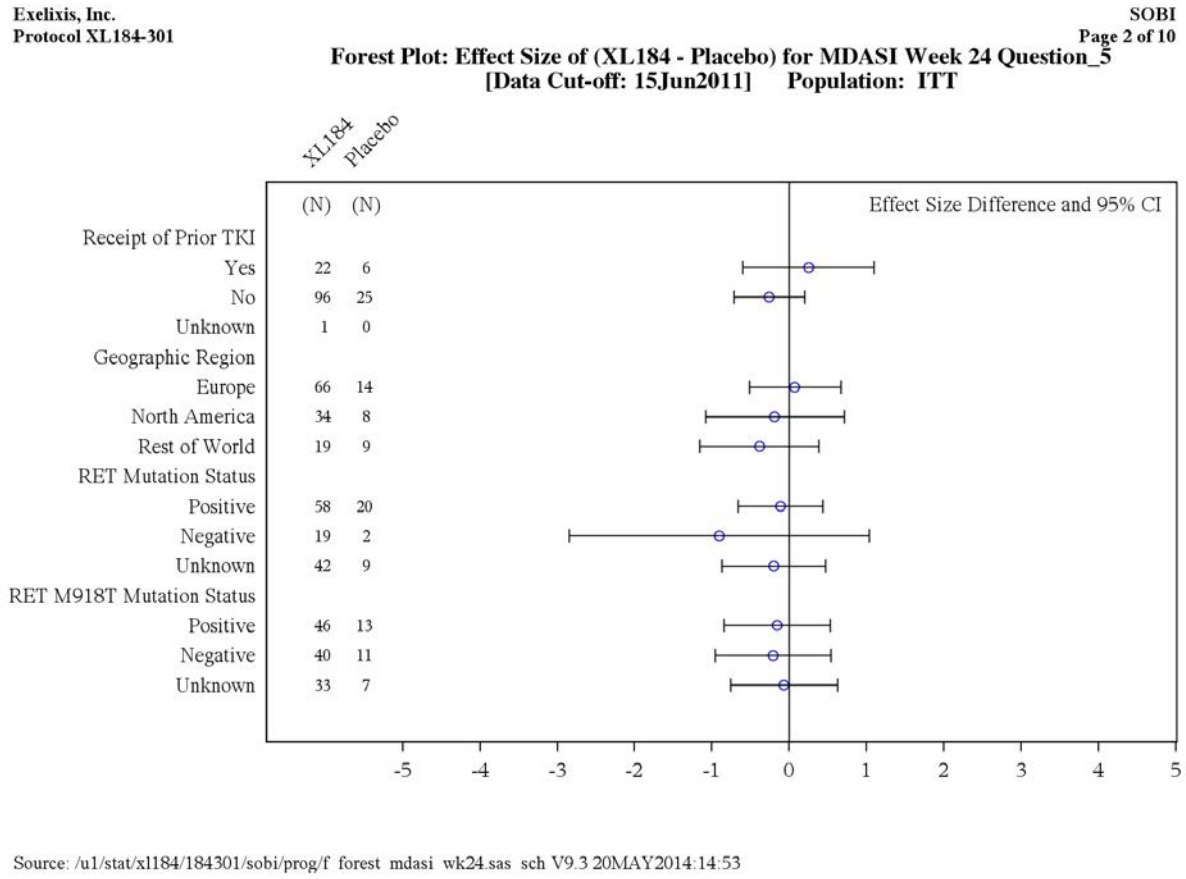


Abbildung 4-65: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

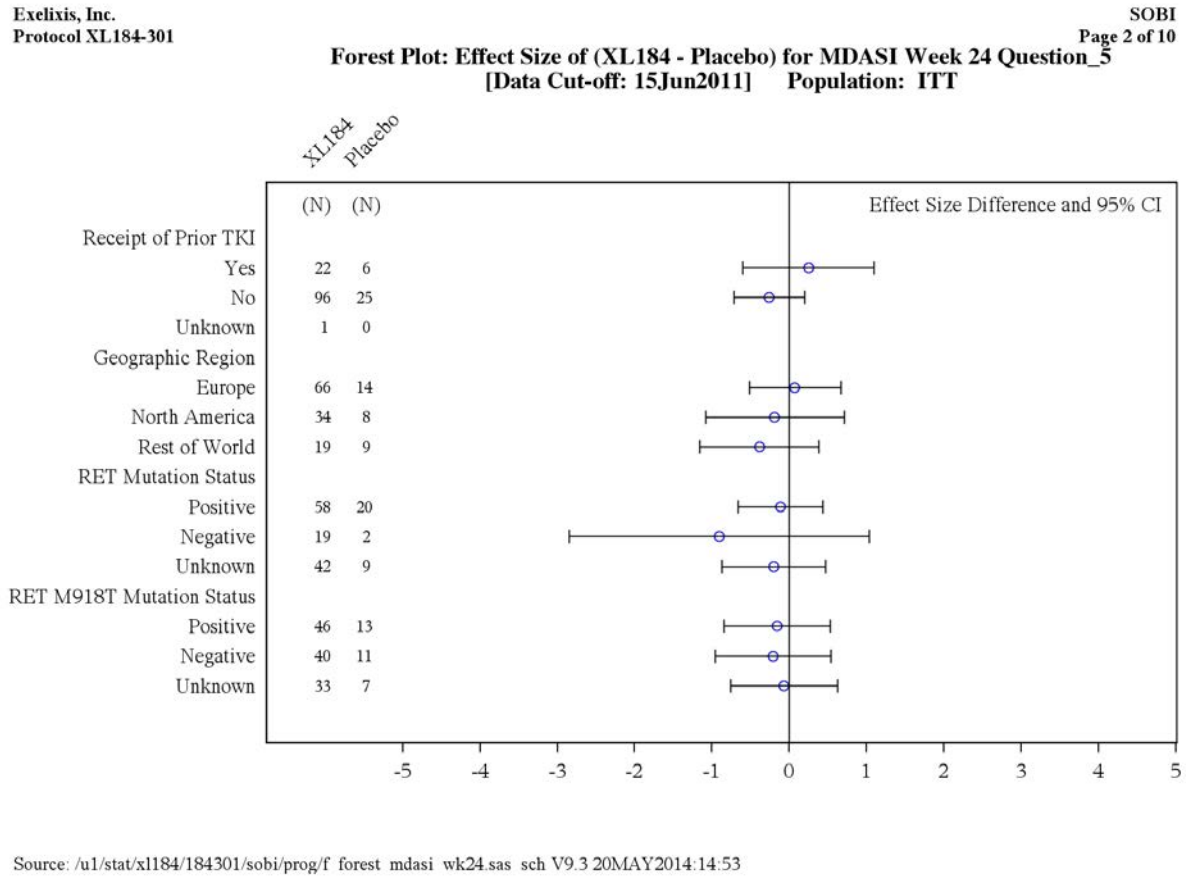


Abbildung 4-66: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

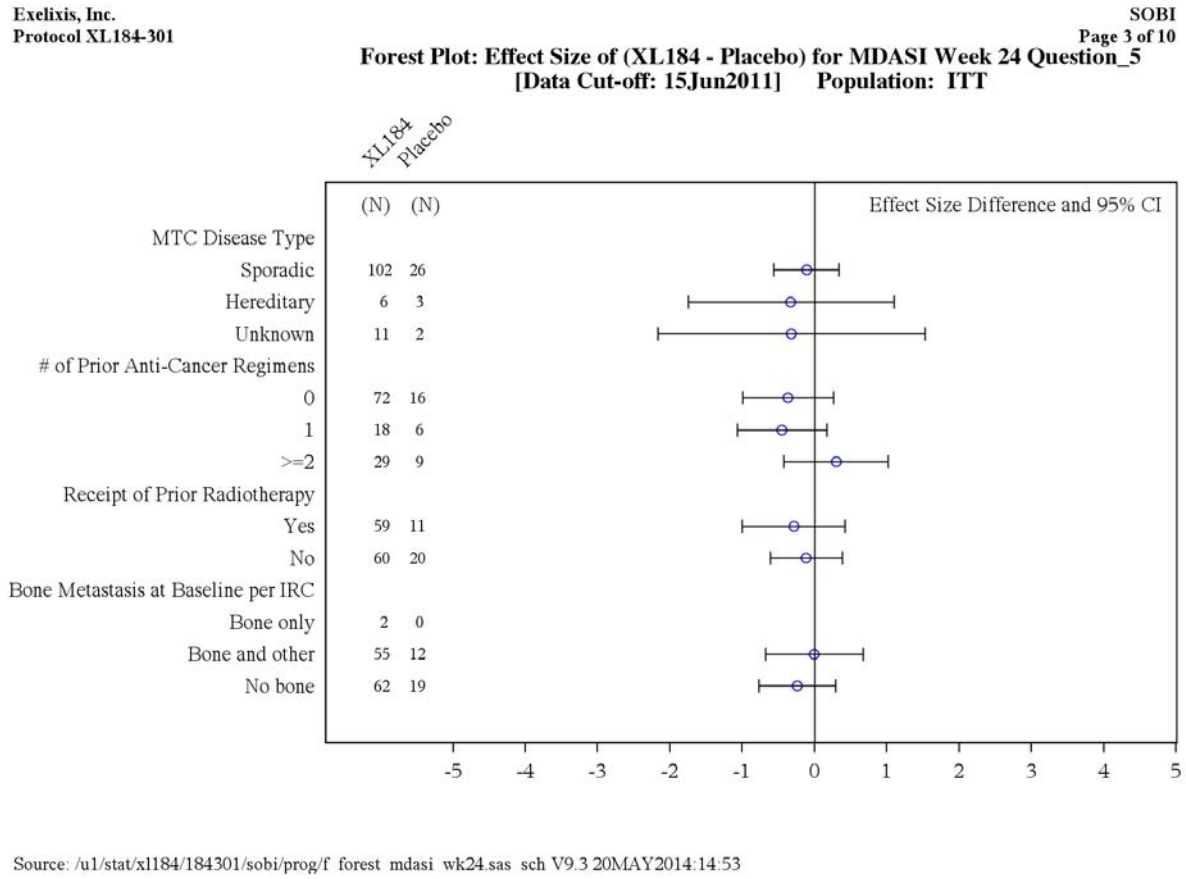


Abbildung 4-67: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

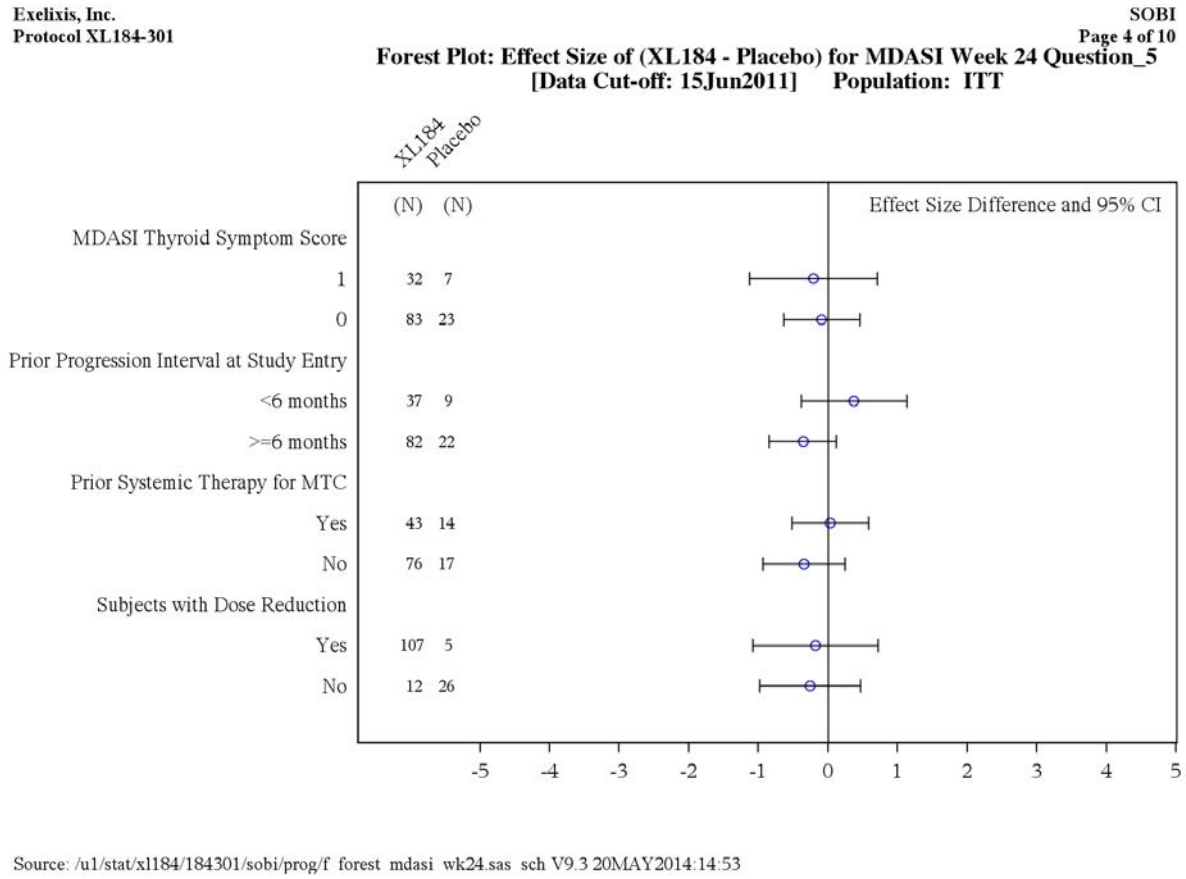


Abbildung 4-68: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

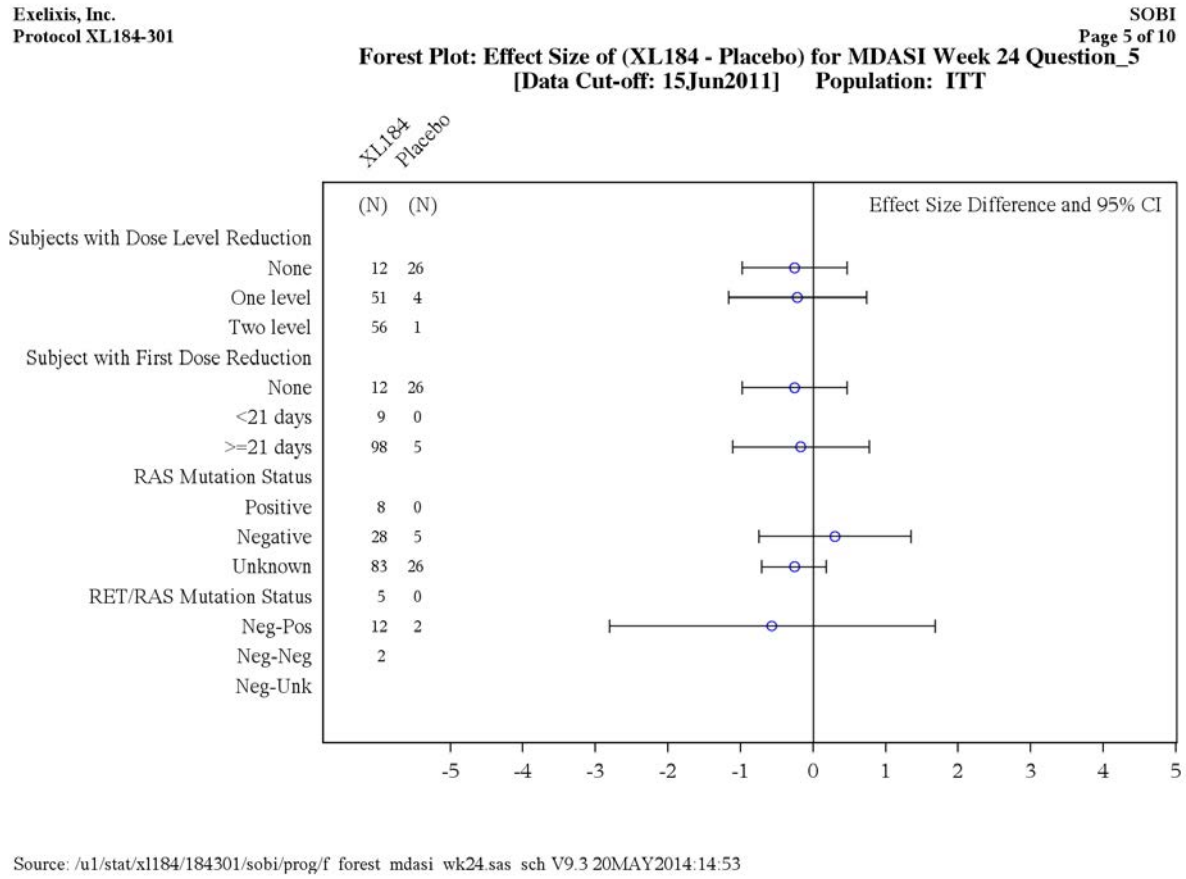


Abbildung 4-69: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24

Quelle: f8.1_q5_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-321: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	136	119	100	33	31		
	2,83	2,53	-0,15	2,58	2,61	0,26		
	(2,83)	(2,71)	(-0,66;0,36)	(2,50)	(3,06)	(-0,70;1,22)	-0,15	
			-0,06			0,09	(-0,56;0,26)	
			0,5593			0,5875	0,4663	
Altersgruppe 1								
								0,1934
<= 65	154	109	96	80	24	23		
	3,02	2,87	-0,18	2,94	2,67	-0,22		
	(2,86)	(2,79)	(-0,75;0,39)	(2,52)	(2,94)	(-1,28;0,85)	0,01	
			-0,06			-0,08	(-0,44;0,47)	
			0,5384			0,6767	0,9497	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	2,10	1,15	-0,04	1,15	2,44	1,63		
	(2,61)	(1,83)	(-1,30;1,22)	(1,84)	(3,54)	(-0,65;3,90)	-0,70	
			-0,02			0,68	(-1,71;0,31)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,9436			0,1352	0,1673	
Altersgruppe 2								
								0,3735
<=45	48	36	31	30	12	11		
	2,92	2,97	-0,26	2,60	2,00	0,09		
	(2,89)	(2,76)	(-1,23;0,72)	(1,99)	(2,34)	(-0,88;1,06)	-0,14	
			-0,10			0,04	(-0,80;0,53)	
			0,5928			0,8390	0,6824	
45 - 65	106	73	65	50	12	12		
	3,07	2,82	-0,14	3,14	3,33	-0,50		
	(2,86)	(2,82)	(-0,86;0,58)	(2,79)	(3,42)	(-2,52;1,52)	0,13	
			-0,05			-0,18	(-0,52;0,78)	
			0,7014			0,5965	0,6967	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	2,10	1,15	-0,04	1,15	2,44	1,63		
	(2,61)	(1,83)	(-1,30;1,22)	(1,84)	(3,54)	(-0,65;3,90)	-0,70	
			-0,02			0,68	(-1,71;0,31)	
			0,9436			0,1352	0,1673	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,1465
Frauen	57	39	32	34	14	14		
	3,35	3,21	-0,22	3,06	2,71	-0,71		
	(3,31)	(3,02)	(-1,43;0,99)	(2,66)	(3,31)	(-2,31;0,88)	0,16	
			-0,07			-0,23	(-0,51;0,83)	
			0,7142			0,3501	0,6297	
Männer	137	97	87	66	19	17		
	2,61	2,26	-0,13	2,33	2,53	1,06		
	(2,58)	(2,54)	(-0,68;0,43)	(2,39)	(2,95)	(-0,11;2,23)	-0,47	
			-0,05			0,42	(-1,01;0,07)	
			0,6536			0,0732	0,0848	
Ethnie								
								0,2393
Nicht kaukasisch	20	13	11	11	5	4		
	3,45	2,38	-0,45	2,64	4,40	1,75		
	(3,25)	(2,84)	(-2,14;1,23)	(2,54)	(2,30)	(0,95;2,55)	-0,73	
			-0,15			0,58	(-1,65;0,19)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5606			0,0060	0,1113	
Kaukasisch	174	123	108	89	28	27		
	2,76	2,54	-0,12	2,57	2,29	0,04		
	(2,78)	(2,71)	(-0,67;0,42)	(2,51)	(3,10)	(-1,05;1,12)	-0,06	
			-0,04			0,01	(-0,51;0,39)	
			0,6624			0,9445	0,7967	
ECOG-PS								
								0,2751
0	112	79	71	52	21	21		
	2,68	2,47	-0,13	2,40	2,05	-0,14		
	(2,89)	(2,80)	(-0,74;0,49)	(2,70)	(2,67)	(-1,46;1,17)	0,01	
			-0,04			-0,05	(-0,46;0,47)	
			0,6833			0,8228	0,9807	
≥1	82	57	48	48	12	10		
	3,04	2,61	-0,19	2,77	3,58	1,10		
	(2,74)	(2,60)	(-1,10;0,72)	(2,27)	(3,55)	(-0,18;2,38)	-0,50	
			-0,07			0,43	(-1,30;0,30)	
			0,6803			0,0842	0,2158	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,3184
Ja	36	28	22	23	6	6		
	3,22	2,82	-0,95	2,35	0,67	-1,67		
	(3,10)	(2,82)	(-2,00;0,09)	(2,57)	(1,03)	(-5,28;1,95)	0,25	
			-0,33			-0,57	(-0,60;1,09)	
			0,0716			0,2892	0,5578	
Nein	155	107	96	76	27	25		
	2,70	2,41	0,02	2,64	3,04	0,72		
	(2,77)	(2,67)	(-0,57;0,61)	(2,51)	(3,20)	(-0,20;1,64)	-0,26	
			0,01			0,27	(-0,72;0,20)	
			0,9441			0,1191	0,2653	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	5,00	7,00	1,00	3,00				
	(1,00)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,6321
Europa	111	75	66	54	15	14		
	2,94	2,65	-0,30	2,63	2,20	-0,50		
	(2,79)	(2,93)	(-0,98;0,37)	(2,47)	(2,83)	(-1,98;0,98)	0,07	
			-0,11			-0,19	(-0,52;0,67)	
			0,3742			0,4786	0,8063	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,77	2,69	0,00	1,87	1,33	0,50		
	(2,86)	(2,69)	(-1,03;1,03)	(2,29)	(2,65)	(-2,25;3,25)	-0,19	
			0,00			0,19	(-1,08;0,71)	
			1,0000			0,6807	0,6754	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,50	1,68	0,11	3,87	4,56	1,22		
	(3,00)	(1,53)	(-1,30;1,51)	(2,61)	(3,17)	(-0,20;2,65)	-0,39	
			0,04			0,43	(-1,16;0,38)	
			0,8770			0,0836	0,3056	
RET-Mutationsstatus								
								0,7009

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	95	68	58	57	21	20		
	2,94	2,60	-0,43	3,16	2,57	-0,10		
	(2,81)	(2,79)	(-1,21;0,35)	(2,78)	(2,87)	(-1,47;1,27)	-0,12	
			-0,15			-0,04	(-0,66;0,43)	
			0,2715			0,8798	0,6661	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,87	2,70	0,32	1,80	5,00	2,50		
	(2,56)	(2,93)	(-1,10;1,74)	(1,75)	(7,07)	(-29,3;34,27)	-0,91	
			0,13			1,05	(-2,85;1,03)	
			0,6458			0,5000	0,3364	
Unbekannt	69	45	42	33	10	9		
	2,67	2,33	0,02	1,82	2,20	0,56		
	(3,00)	(2,52)	(-0,78;0,83)	(1,88)	(2,82)	(-0,60;1,72)	-0,20	
			0,01			0,21	(-0,87;0,47)	
			0,9526			0,3016	0,5554	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,9716
Positiv	73	53	46	41	14	13		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,85	2,43	-0,37	2,95	2,36	0,08		
	(2,82)	(2,55)	(-1,25;0,51)	(2,74)	(3,00)	(-2,02;2,18)	-0,16	
			-0,13			0,03	(-0,85;0,53)	
			0,4007			0,9377	0,6452	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,85	2,62	-0,10	2,07	2,25	0,45		
	(2,72)	(2,76)	(-1,07;0,87)	(2,30)	(3,08)	(-0,93;1,84)	-0,21	
			-0,04			0,17	(-0,96;0,54)	
			0,8352			0,4825	0,5704	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,77	2,55	0,09	2,59	3,71	0,29		
	(3,03)	(2,93)	(-0,76;0,94)	(2,32)	(3,35)	(-1,29;1,86)	-0,07	
			0,03			0,10	(-0,76;0,62)	
			0,8293			0,6729	0,8402	
MTC-Form								
								0,9483
Sporadisch	169	116	102	84	28	26		
	2,87	2,44	-0,08	2,49	2,46	0,23		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,84)	(2,61)	(-0,64;0,48)	(2,50)	(3,11)	(-0,91;1,37)	-0,11	
			-0,03			0,08	(-0,57;0,34)	
			0,7815			0,6814	0,6217	
Hereditär	10	8	6	7	3	3		
	3,10	4,38	-0,17	4,71	5,00	0,67		
	(2,28)	(4,00)	(-2,69;2,35)	(2,93)	(2,65)	(-3,13;4,46)	-0,33	
			-0,07			0,26	(-1,75;1,10)	
			0,8717			0,5286	0,6068	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,20	2,17	-0,82	1,78	1,00	0,00		
	(3,05)	(2,44)	(-2,76;1,12)	(1,09)	(1,41)	(0,00;0,00)	-0,32	
			-0,32			0,00	(-2,17;1,53)	
			0,3702			n. b.	0,7069	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3004
0	116	81	72	53	18	16		
	2,71	2,36	0,06	2,45	3,33	1,00		
	(2,63)	(2,68)	(-0,65;0,76)	(2,45)	(3,43)	(-0,43;2,43)	-0,37	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,02			0,39	(-0,99;0,26)	
			0,8749			0,1568	0,2472	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,69	2,43	-0,72	2,56	2,17	0,50		
	(2,96)	(2,46)	(-1,67;0,22)	(2,23)	(2,71)	(-0,38;1,38)	-0,45	
			-0,27			0,18	(-1,07;0,17)	
			0,1259			0,2031	0,1460	
>=2	46	34	29	29	9	9		
	3,24	3,00	-0,31	2,83	1,44	-1,22		
	(3,23)	(2,94)	(-1,41;0,79)	(2,80)	(2,24)	(-3,42;0,98)	0,30	
			-0,10			-0,40	(-0,43;1,02)	
			0,5680			0,2361	0,4130	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,6838
Ja	96	68	59	47	13	11		
	2,80	2,68	0,12	2,62	2,69	0,91		
	(2,90)	(2,87)	(-0,66;0,90)	(2,36)	(3,33)	(-0,88;2,70)	-0,29	
			0,04			0,33	(-1,00;0,42)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,7629			0,2839	0,4187	
Nein	98	68	60	53	20	20		
	2,86	2,38	-0,42	2,55	2,55	-0,10		
	(2,77)	(2,56)	(-1,09;0,26)	(2,64)	(2,96)	(-1,31;1,11)	-0,12	
			-0,15			-0,04	(-0,61;0,38)	
			0,2227			0,8649	0,6401	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,5780
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	7,00	6,00	-1,00	0,00				
	(0,00)	(2,83)	(-26,4;24,41)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,7048			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	45	13	12		
	2,47	1,89	-0,02	2,71	2,08	0,00		
	(2,59)	(2,17)	(-0,72;0,68)	(2,69)	(2,78)	(-2,28;2,28)	-0,01	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,01			0,00	(-0,68;0,67)	
			0,9585			1,0000	0,9837	
Keine Knochenmetastasen	93	72	62	54	20	19		
	3,15	2,99	-0,24	2,52	2,95	0,42		
	(3,00)	(2,98)	(-1,02;0,53)	(2,35)	(3,25)	(-0,48;1,32)	-0,24	
			-0,09			0,15	(-0,77;0,29)	
			0,5345			0,3382	0,3733	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,7323
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,91	3,97	-1,06	4,76	5,57	-0,43		
	(3,04)	(3,17)	(-2,21;0,08)	(3,06)	(3,41)	(-4,12;3,27)	-0,21	
			-0,35			-0,14	(-1,13;0,71)	
			0,0675			0,7860	0,6498	
Niedrig	127	83	83	78	23	23		
	1,94	1,92	0,29	2,03	1,91	0,48		
	(2,15)	(2,28)	(-0,26;0,84)	(1,97)	(2,59)	(-0,47;1,43)	-0,09	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,14			0,23	(-0,64;0,46)	
			0,2991			0,3068	0,7444	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,1061
<6 Monate	67	41	37	29	10	9		
	2,60	2,46	0,32	2,28	3,40	-0,67		
	(2,64)	(2,60)	(-0,54;1,19)	(2,67)	(2,99)	(-3,00;1,67)	0,37	
			0,12			-0,25	(-0,38;1,13)	
			0,4499			0,5293	0,3238	
≥ 6 Monate	125	95	82	70	23	22		
	2,96	2,56	-0,37	2,74	2,26	0,64		
	(2,94)	(2,77)	(-1,00;0,27)	(2,43)	(3,09)	(-0,43;1,70)	-0,36	
			-0,13			0,23	(-0,85;0,12)	
			0,2580			0,2276	0,1407	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
	70	50	43	45	14	14		
Ja	2,97	2,72	-0,49	2,78	1,86	-0,57		
	(3,11)	(2,74)	(-1,30;0,32)	(2,60)	(2,41)	(-2,00;0,86)	0,03	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,17			-0,20	(-0,52;0,58)	
			0,2319			0,4027	0,9177	
	70	50	43	45	14	14		
Nein	124	86	76	55	19	17		
	2,75	2,42	0,04	2,42	3,16	0,94		
	(2,67)	(2,70)	(-0,63;0,71)	(2,42)	(3,42)	(-0,40;2,28)	-0,35	
			0,02			0,36	(-0,94;0,24)	
			0,9063			0,1564	0,2435	
RAS Mutationsstatus								
								0,2965
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,55	2,50	-0,63	2,50				
	(3,47)	(2,64)	(-3,45;2,20)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,19			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,6169			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	3,02	3,00	0,46	2,14	3,00	-0,40		
	(2,88)	(3,02)	(-0,56;1,49)	(2,71)	(4,00)	(-6,39;5,59)	0,30	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,16			-0,14	(-0,75;1,35)	
			0,3613			0,8620	0,5594	
Unbekannt	138	94	83	84	28	26		
	2,71	2,37	-0,31	2,65	2,54	0,38		
	(2,77)	(2,62)	(-0,93;0,30)	(2,50)	(2,95)	(-0,46;1,23)	-0,26	
			-0,12			0,14	(-0,71;0,18)	
			0,3152			0,3591	0,2478	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	3,63	1,57	-1,80	2,50				
	(3,20)	(1,13)	(-5,13;1,53)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,60			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2080			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,68	3,57	1,25	1,63	5,00	2,50		
	(2,31)	(3,41)	(-0,61;3,11)	(1,92)	(7,07)	(-29,3;34,27)	-0,57	
			0,57			1,13	(-2,81;1,68)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1671			0,5000	0,5933	
Neg-Unb	3 2,00 (2,65)	2 0,50 (0,71)	2 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q5.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

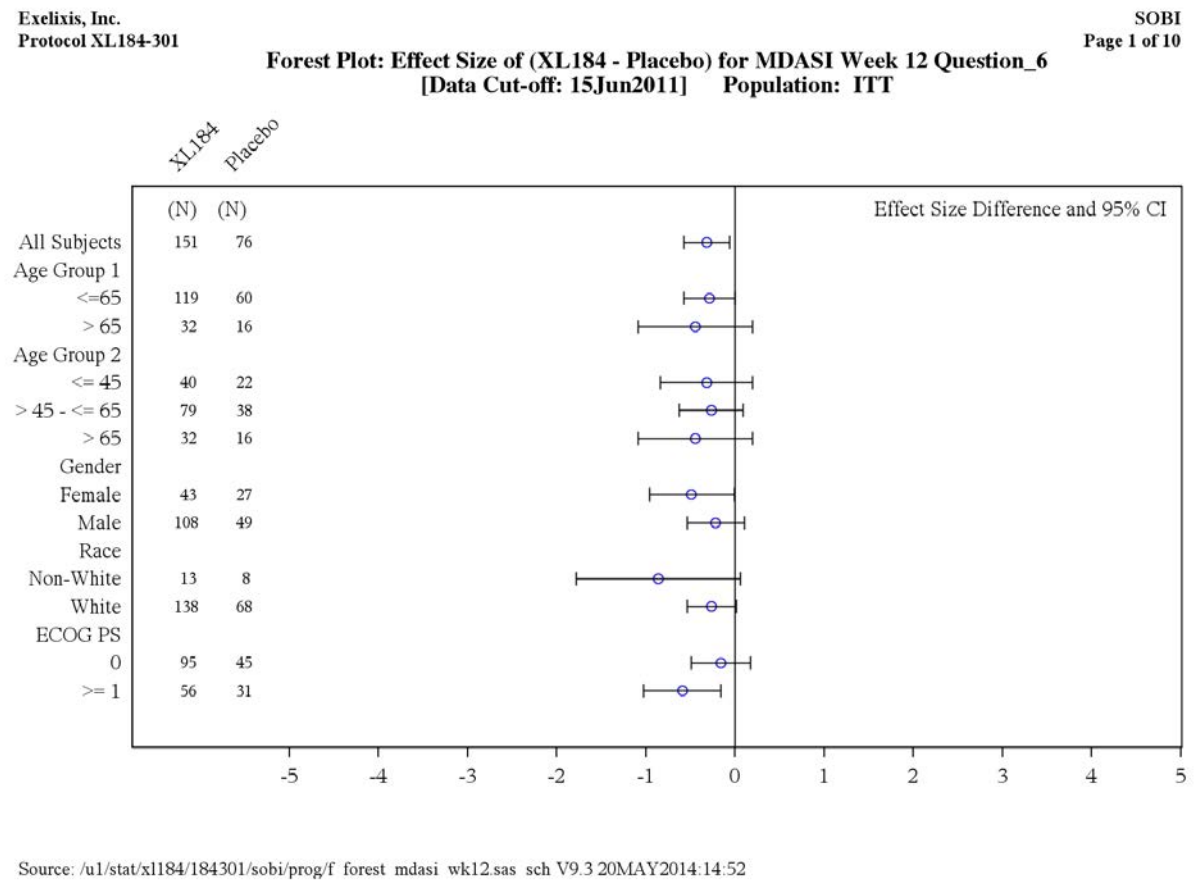


Abbildung 4-70: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

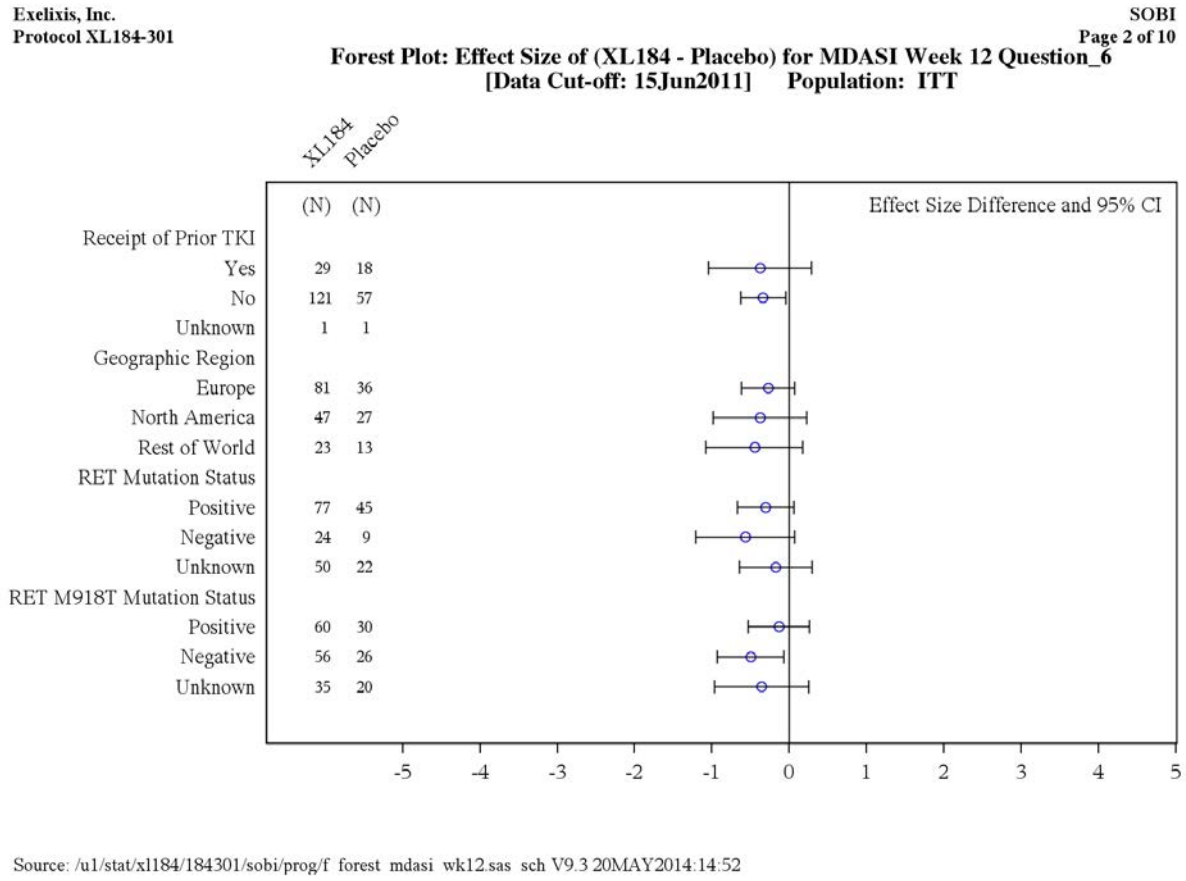


Abbildung 4-71: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

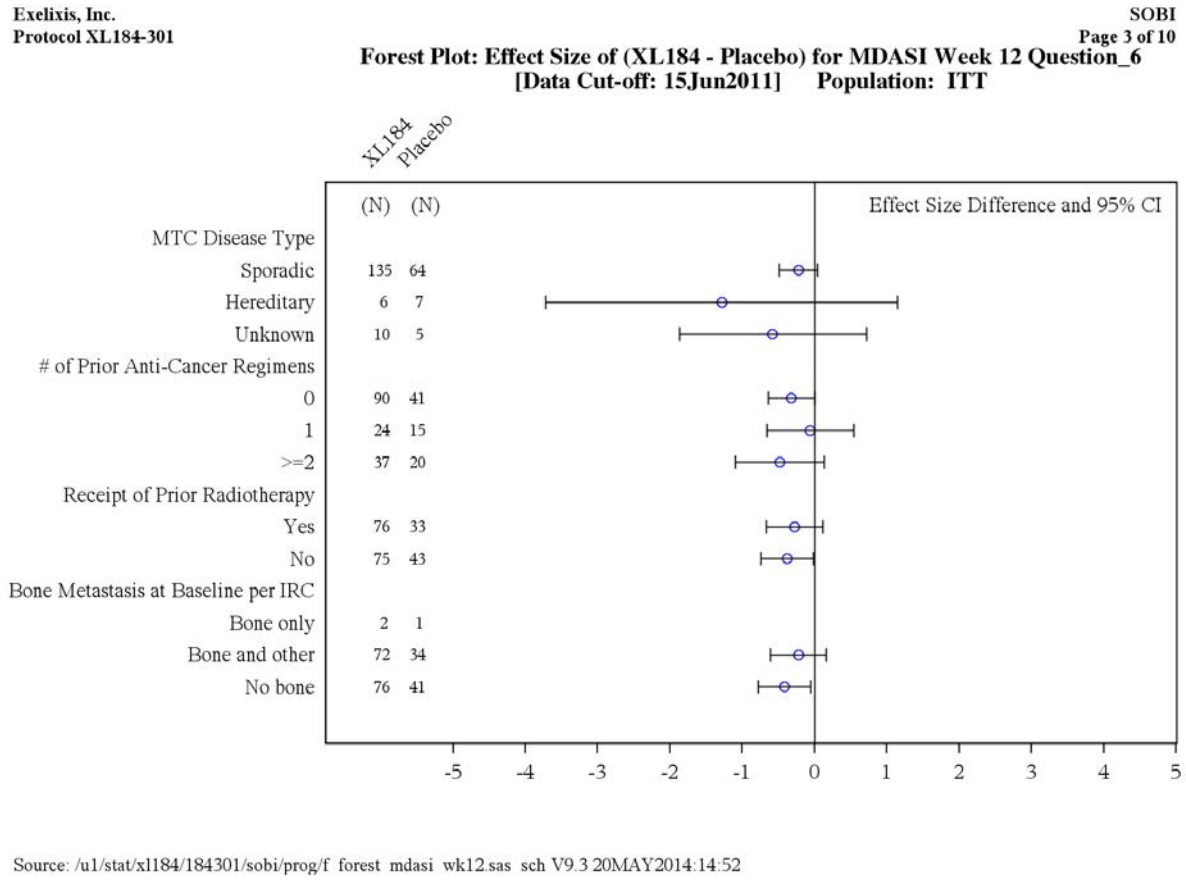


Abbildung 4-72: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

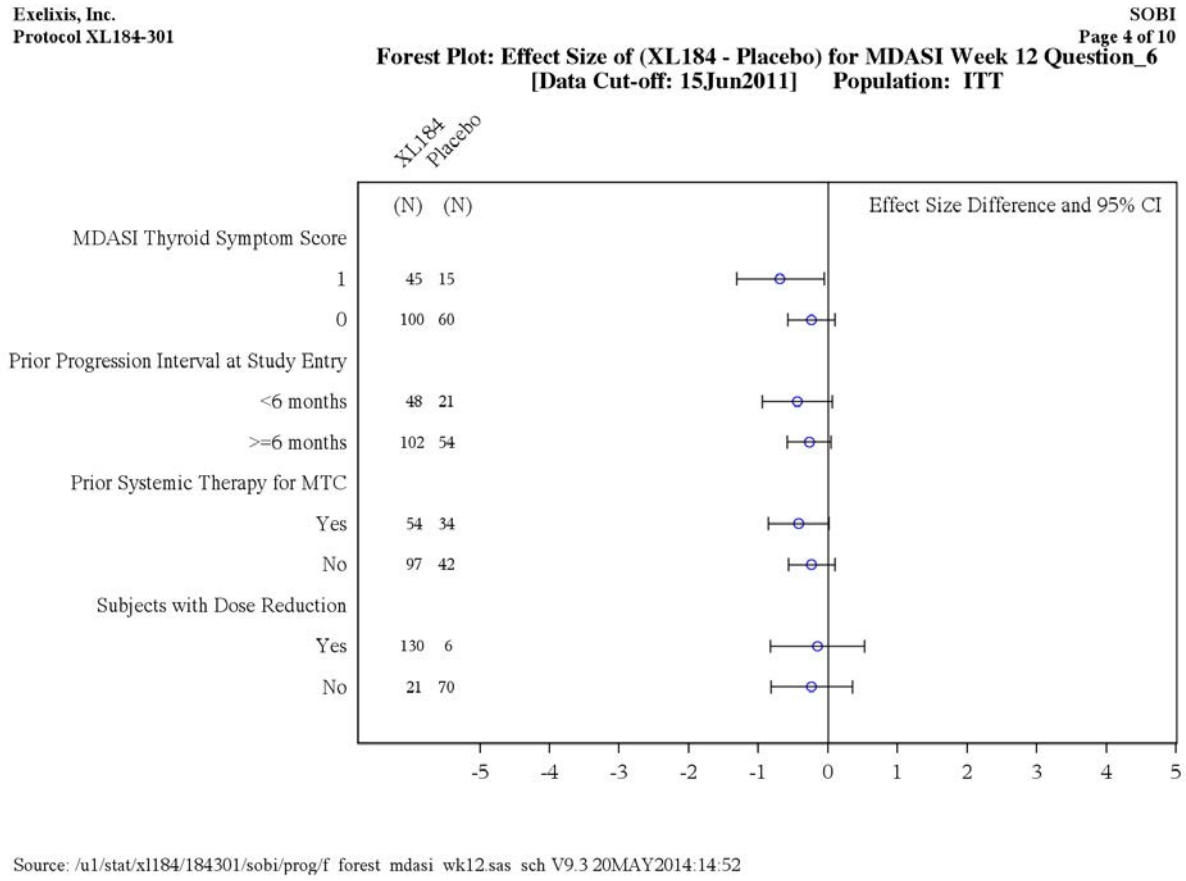


Abbildung 4-73: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

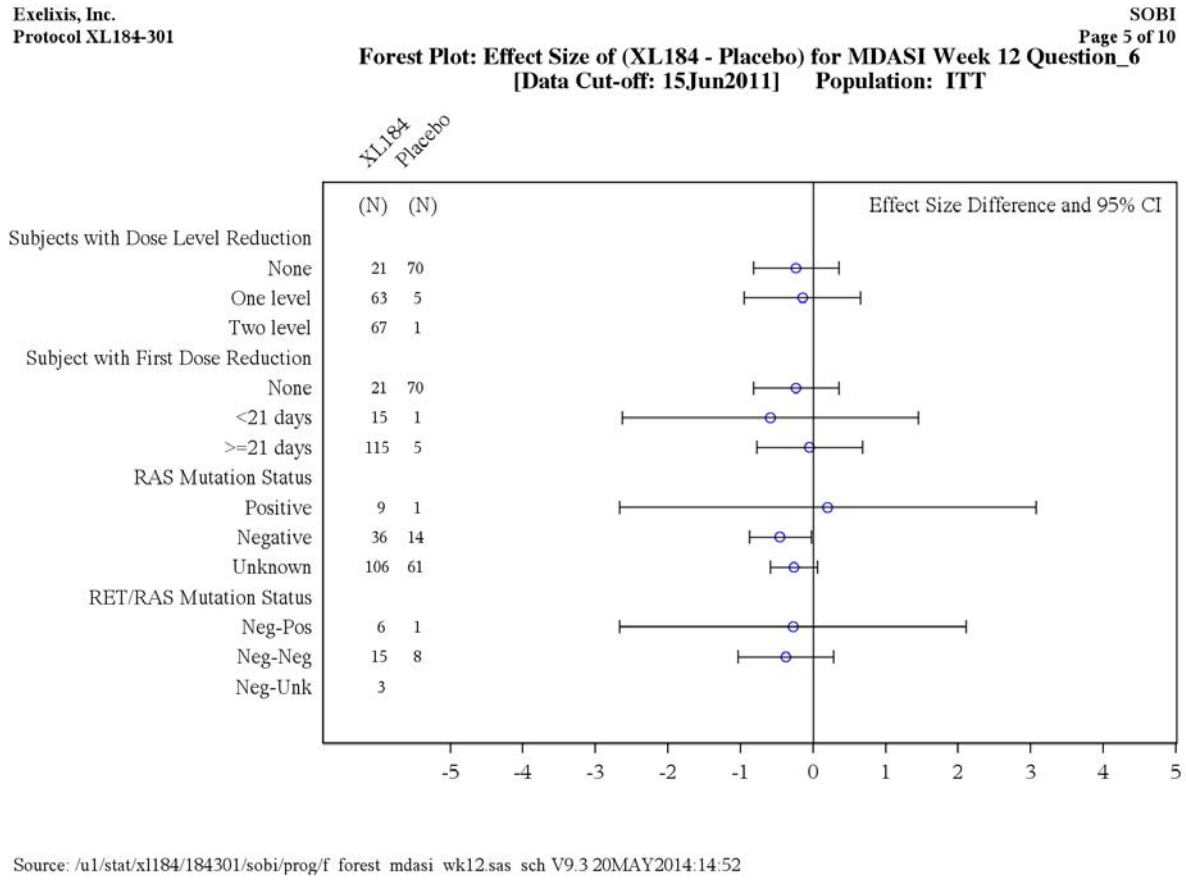


Abbildung 4-74: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-322: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	193	172	151	101	82	76		
	2,66	2,49	-0,05	1,99	2,48	0,79		
	(2,79)	(2,73)	(-0,44;0,34)	(2,27)	(2,98)	(0,19;1,38)	-0,32	
			-0,02			0,30	(-0,58;-0,06	
			0,7882			0,0100	0,0166	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,6772
≤ 65	153	134	119	80	63	60		
	2,72	2,59	-0,03	2,16	2,68	0,73		
	(2,81)	(2,76)	(-0,48;0,41)	(2,34)	(3,08)	(0,08;1,38)	-0,29	
			-0,01			0,28	(-0,58;0,00)	
			0,8806			0,0273	0,0506	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	2,43	2,13	-0,13	1,33	1,79	1,00		
	(2,76)	(2,62)	(-0,99;0,74)	(1,88)	(2,55)	(-0,60;2,60)	-0,45	
			-0,05			0,40	(-1,09;0,19)	
			0,7696			0,2039	0,1660	
Altersgruppe 2								
								0,9125
≤45	48	45	40	30	24	22		
	2,29	2,44	-0,05	2,10	2,67	0,77		
	(2,63)	(2,55)	(-0,85;0,75)	(2,38)	(3,06)	(-0,30;1,84)	-0,32	
			-0,02			0,30	(-0,84;0,19)	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,8996			0,1473	0,2130	
45 - 65	105	89	79	50	39	38		
	2,91	2,66	-0,03	2,20	2,69	0,71		
	(2,88)	(2,87)	(-0,57;0,52)	(2,34)	(3,14)	(-0,14;1,56)	-0,27	
			-0,01			0,26	(-0,63;0,09)	
			0,9262			0,1003	0,1357	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	2,43	2,13	-0,13	1,33	1,79	1,00		
	(2,76)	(2,62)	(-0,99;0,74)	(1,88)	(2,55)	(-0,60;2,60)	-0,45	
			-0,05			0,40	(-1,09;0,19)	
			0,7696			0,2039	0,1660	
Geschlecht								
								0,2134
Frauen	56	52	43	35	29	27		
	3,00	2,58	-0,28	2,43	3,52	1,19		
	(3,24)	(2,70)	(-1,15;0,59)	(2,54)	(3,38)	(-0,01;2,38)	-0,49	
			-0,09			0,40	(-0,96;-0,01	
			0,5203			0,0521	0,0437	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	137	120	108	66	53	49		
	2,52	2,45	0,04	1,76	1,91	0,57		
	(2,59)	(2,76)	(-0,39;0,47)	(2,10)	(2,60)	(-0,10;1,25)	-0,22	
			0,02			0,23	(-0,54;0,10)	
			0,8643			0,0945	0,1751	
Ethnie								
								0,2036
Nicht kaukasisch	21	14	13	11	9	8		
	2,33	1,14	-1,08	2,00	2,89	1,13		
	(2,80)	(1,56)	(-2,76;0,60)	(2,00)	(2,89)	(-0,51;2,76)	-0,86	
			-0,42			0,44	(-1,78;0,06)	
			0,1882			0,1484	0,0659	
Kaukasisch	172	158	138	90	73	68		
	2,70	2,61	0,04	1,99	2,42	0,75		
	(2,80)	(2,78)	(-0,36;0,44)	(2,31)	(3,00)	(0,10;1,40)	-0,27	
			0,02			0,28	(-0,54;0,01)	
			0,8297			0,0240	0,0555	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1257
0	112	103	95	53	48	45		
	2,24	2,34	0,22	1,64	2,15	0,64		
	(2,89)	(2,57)	(-0,26;0,70)	(1,94)	(2,69)	(-0,14;1,43)	-0,16	
			0,08			0,25	(-0,49;0,17)	
			0,3658			0,1040	0,3408	
>=1	81	69	56	48	34	31		
	3,23	2,71	-0,52	2,38	2,94	1,00		
	(2,56)	(2,97)	(-1,17;0,14)	(2,55)	(3,33)	(0,03;1,97)	-0,59	
			-0,20			0,39	(-1,03;-0,16	
			0,1194			0,0429	0,0085	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,1497
Ja	35	37	29	24	18	18		
	2,86	3,00	-0,07	1,92	2,56	0,83		
	(2,53)	(3,02)	(-1,01;0,87)	(2,06)	(3,24)	(-0,54;2,21)	-0,38	
			-0,03			0,35	(-1,05;0,28)	
			0,8812			0,2191	0,2506	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	155	133	121	76	63	57		
	2,57	2,29	-0,08	1,99	2,46	0,82		
	(2,84)	(2,58)	(-0,51;0,35)	(2,35)	(2,95)	(0,14;1,51)	-0,34	
			-0,03			0,31	(-0,63;-0,05	
			0,7055			0,0187	0,0226	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	4,67	6,00	4,00	4,00	2,00	-2,00		
	(3,21)	(5,66)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,8368
Europa	110	92	81	55	39	36		
	2,86	2,96	0,14	2,16	2,95	0,89		
	(2,94)	(2,90)	(-0,35;0,62)	(2,29)	(3,16)	(-0,04;1,82)	-0,27	
			0,05			0,32	(-0,62;0,07)	
			0,5773			0,0609	0,1157	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,04	1,91	0,02	1,06	1,59	0,81		
	(2,31)	(2,49)	(-0,77;0,81)	(1,50)	(2,31)	(-0,15;1,78)	-0,38	
			0,01			0,39	(-0,99;0,22)	
			0,9569			0,0958	0,2105	
Restliche Welt	26	23	23	15	14	13		
	3,15	2,04	-0,87	3,27	3,00	0,46		
	(2,99)	(2,31)	(-1,99;0,25)	(2,81)	(3,44)	(-1,15;2,07)	-0,45	
			-0,30			0,16	(-1,08;0,17)	
			0,1205			0,5440	0,1510	
RET-Mutationsstatus								
								0,5861
Positiv	97	85	77	58	48	45		
	2,49	2,36	0,08	2,14	2,56	0,89		
	(2,85)	(2,64)	(-0,51;0,67)	(2,27)	(3,02)	(0,08;1,70)	-0,31	
			0,03			0,34	(-0,67;0,06)	
			0,7924			0,0324	0,1029	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	3,37	2,39	-0,88	1,40	2,33	0,78		

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,00)	(2,67)	(-1,90;0,15)	(2,46)	(3,64)	(-0,75;2,30)	-0,57	
			-0,30			0,27	(-1,21;0,07)	
			0,0897			0,2738	0,0774	
Unbekannt	66	59	50	33	25	22		
	2,58	2,71	0,14	1,91	2,36	0,59		
	(2,60)	(2,91)	(-0,45;0,73)	(2,26)	(2,75)	(-0,61;1,80)	-0,18	
			0,06			0,24	(-0,65;0,29)	
			0,6378			0,3197	0,4455	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5369
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	2,48	2,55	0,27	2,41	2,39	0,63		
	(2,96)	(2,75)	(-0,37;0,90)	(2,42)	(3,08)	(-0,32;1,59)	-0,13	
			0,10			0,23	(-0,53;0,26)	
			0,4023			0,1846	0,5108	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,94	2,15	-0,64	1,27	1,89	0,62		
	(2,72)	(2,40)	(-1,28;-0,00)	(1,96)	(2,74)	(-0,20;1,43)	-0,50	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,26			0,24	(-0,93;-0,07	
			0,0493			0,1332	0,0228	
Unbekannt	50	45	35	30	22	20		
	2,54	2,87	0,34	2,13	3,32	1,25		
	(2,66)	(3,11)	(-0,44;1,13)	(2,24)	(3,05)	(-0,31;2,81)	-0,36	
			0,14			0,50	(-0,97;0,25)	
			0,3814			0,1104	0,2380	
MTC-Form								
								0,3307
Sporadisch	169	153	135	84	70	64		
	2,60	2,39	-0,02	2,11	2,41	0,56		
	(2,72)	(2,75)	(-0,42;0,37)	(2,37)	(2,91)	(-0,01;1,13)	-0,22	
			-0,01			0,22	(-0,49;0,04)	
			0,9117			0,0529	0,0968	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	1,70	2,00	0,17	1,00	3,43	2,57		
	(2,26)	(1,83)	(-3,61;3,95)	(1,20)	(3,64)	(-0,96;6,11)	-1,28	
			0,09			1,37	(-3,72;1,15)	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,9141			0,1255	0,2703	
Unbekannt	14	12	10	9	5	5		
	4,00	4,08	-0,60	1,78	2,00	1,20		
	(3,68)	(2,61)	(-2,82;1,62)	(1,92)	(3,39)	(-3,87;6,27)	-0,58	
			-0,19			0,38	(-1,87;0,72)	
			0,5554			0,5473	0,3559	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,5589
0	115	100	90	53	46	41		
	2,40	1,92	-0,27	1,60	1,91	0,56		
	(2,68)	(2,20)	(-0,72;0,18)	(2,33)	(2,65)	(-0,18;1,30)	-0,32	
			-0,10			0,22	(-0,64;-0,00	
			0,2426			0,1353	0,0496	
1	31	29	24	18	15	15		
	2,65	2,62	-0,17	2,67	2,67	0,00		
	(2,82)	(2,74)	(-1,15;0,82)	(2,17)	(2,82)	(-1,31;1,31)	-0,06	
			-0,06			0,00	(-0,66;0,54)	
			0,7297			1,0000	0,8302	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	30	21	20		
	3,30	3,72	0,54	2,27	3,57	1,85		
	(3,00)	(3,41)	(-0,46;1,54)	(2,15)	(3,54)	(0,43;3,27)	-0,48	
			0,20			0,68	(-1,10;0,13)	
			0,2798			0,0133	0,1225	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7630
Ja	97	85	76	47	37	33		
	2,76	2,72	0,21	2,43	2,89	0,97		
	(2,78)	(2,89)	(-0,37;0,79)	(2,57)	(3,20)	(0,03;1,91)	-0,28	
			0,08			0,36	(-0,67;0,11)	
			0,4689			0,0445	0,1585	
Nein	96	87	75	54	45	43		
	2,55	2,26	-0,32	1,61	2,13	0,65		
	(2,82)	(2,57)	(-0,85;0,21)	(1,92)	(2,77)	(-0,14;1,45)	-0,38	
			-0,13			0,26	(-0,74;-0,02	
			0,2314			0,1055	0,0368	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,6372
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	4,50	4,50	0,00	0,00	0,00	0,00		
	(4,95)	(6,36)	(-12,7;12,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			1,0000			n. b.	1,0000	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	81	72	46	38	34		
	2,51	2,26	-0,04	1,91	2,11	0,50		
	(2,48)	(2,81)	(-0,58;0,50)	(2,24)	(2,59)	(-0,25;1,25)	-0,22	
			-0,02			0,21	(-0,61;0,16)	
			0,8788			0,1814	0,2512	
Keine Knochenmetastasen	93	88	76	54	43	41		
	2,81	2,63	-0,13	2,09	2,86	1,05		
	(3,07)	(2,59)	(-0,70;0,44)	(2,32)	(3,28)	(0,11;1,98)	-0,42	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,05			0,37	(-0,78;-0,05	
			0,6484			0,0291	0,0246	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,0708
Hoch	56	46	45	21	15	15		
	4,43	4,22	-0,18	3,90	5,93	1,87		
	(3,07)	(3,27)	(-1,12;0,76)	(2,74)	(2,96)	(0,10;3,63)	-0,69	
			-0,06			0,63	(-1,31;-0,06	
			0,7049			0,0394	0,0331	
Niedrig	126	102	100	78	60	60		
	1,87	1,80	0,03	1,49	1,80	0,53		
	(2,25)	(2,10)	(-0,38;0,44)	(1,86)	(2,46)	(-0,09;1,16)	-0,24	
			0,01			0,25	(-0,58;0,10)	
			0,8857			0,0928	0,1657	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6108
<6 Monate	66	54	48	30	23	21		
	2,36	2,13	-0,17	1,77	2,70	0,95		

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,66)	(2,21)	(-0,86;0,52)	(2,18)	(2,87)	(-0,23;2,13)	-0,44	
			-0,07			0,38	(-0,95;0,06)	
			0,6301			0,1085	0,0852	
≥ 6 Monate	125	117	102	70	58	54		
	2,80	2,68	0,00	2,11	2,41	0,72		
	(2,85)	(2,94)	(-0,48;0,48)	(2,32)	(3,06)	(-0,00;1,45)	-0,27	
			0,00			0,27	(-0,59;0,04)	
			1,0000			0,0505	0,0914	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4700
Ja	70	64	54	46	35	34		
	3,09	2,98	-0,04	2,37	3,26	1,09		
	(2,97)	(3,13)	(-0,72;0,64)	(2,11)	(3,28)	(0,07;2,11)	-0,42	
			-0,01			0,41	(-0,86;0,01)	
			0,9133			0,0369	0,0566	
Nein	123	108	97	55	47	42		
	2,41	2,19	-0,06	1,67	1,89	0,55		
	(2,67)	(2,43)	(-0,54;0,42)	(2,37)	(2,62)	(-0,18;1,27)	-0,24	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,02			0,21	(-0,57;0,10)	
			0,7996			0,1352	0,1668	
RAS Mutationsstatus								
								0,7107
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	3,09	2,91	-0,56	0,50	0,00	-1,00		
	(2,34)	(2,51)	(-2,59;1,48)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,20	
			-0,25			-0,45	(-2,67;3,07)	
			0,5471			n. b.	0,8776	
Negativ	44	43	36	14	15	14		
	3,27	2,65	-0,36	1,93	2,67	0,93		
	(2,81)	(2,58)	(-1,02;0,30)	(2,87)	(3,46)	(-0,07;1,93)	-0,46	
			-0,13			0,33	(-0,88;-0,03	
			0,2762			0,0659	0,0362	
Unbekannt	138	118	106	85	66	61		
	2,43	2,39	0,09	2,04	2,47	0,79		
	(2,81)	(2,82)	(-0,40;0,58)	(2,19)	(2,89)	(0,07;1,50)	-0,27	
			0,04			0,30	(-0,59;0,06)	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,7033			0,0313	0,1038	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,8577
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,75	1,88	-1,67	0,50	0,00	-1,00		
	(2,55)	(2,03)	(-3,83;0,50)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,28	
			-0,70			-0,42	(-2,67;2,11)	
			0,1051			n. b.	0,7771	
Neg-Neg	19	17	15	8	8	8		
	3,53	2,88	-0,13	1,63	2,63	1,00		
	(3,06)	(3,02)	(-1,37;1,10)	(2,72)	(3,78)	(-0,67;2,67)	-0,38	
			-0,04			0,34	(-1,04;0,28)	
			0,8204			0,2002	0,2435	
Neg-Unb	3 4,00 (4,58)	3 1,00 (1,73)	3 -3,00 (-10,5;4,45) n. b. 0,2254	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q6.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

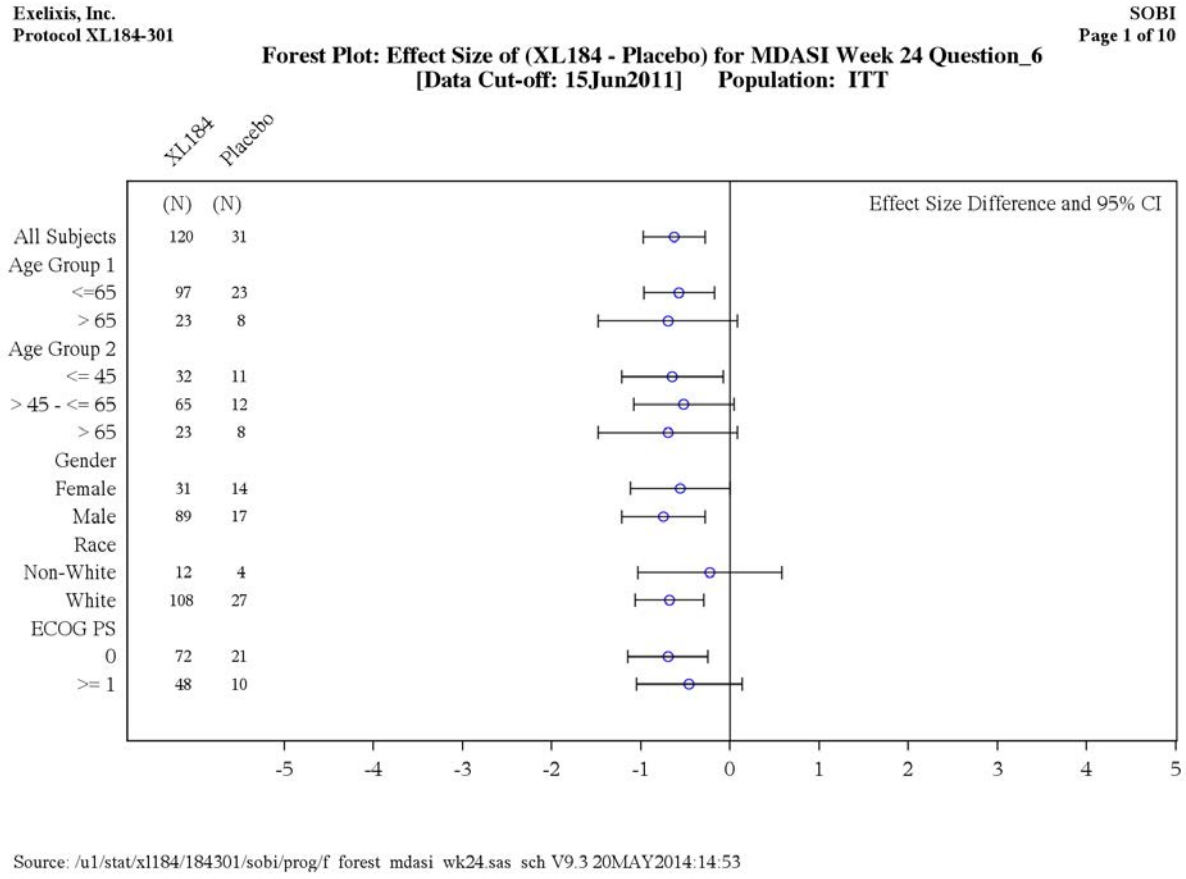


Abbildung 4-75: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

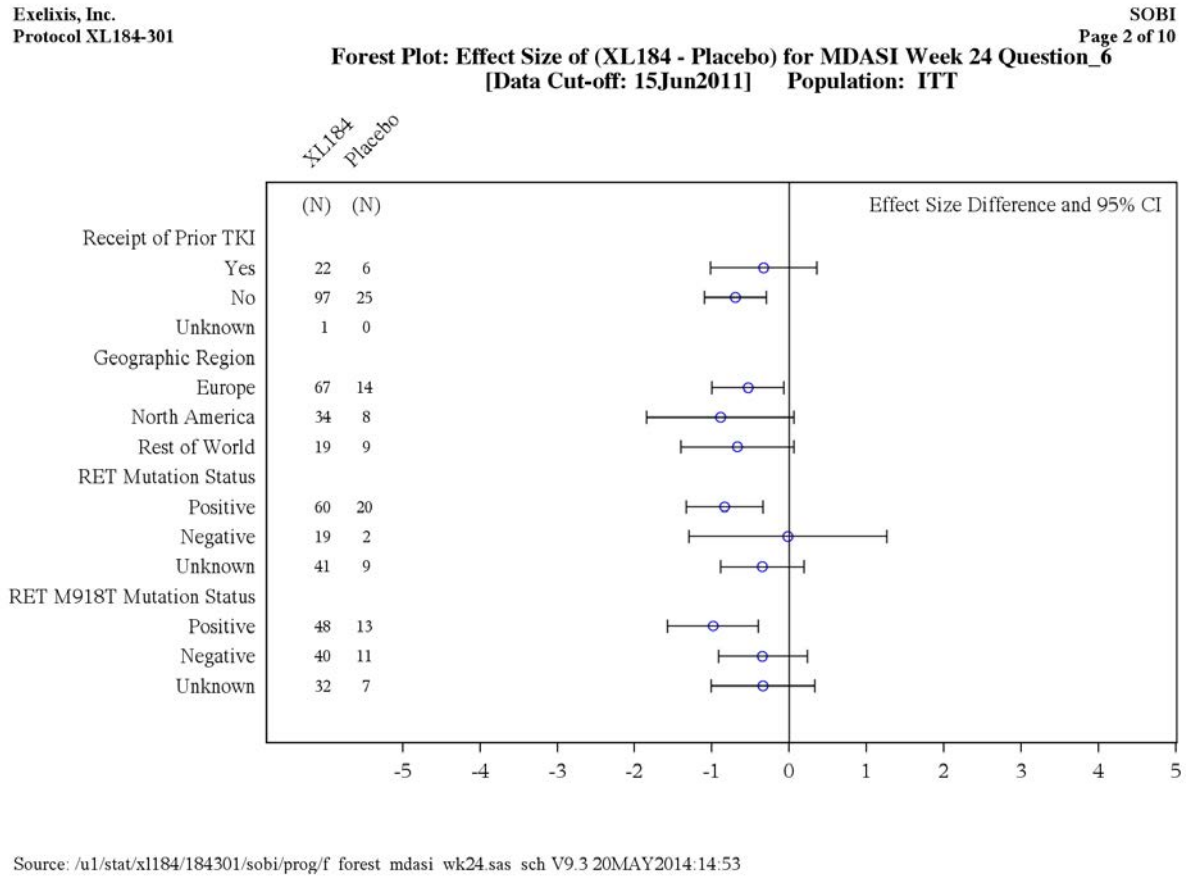


Abbildung 4-76: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

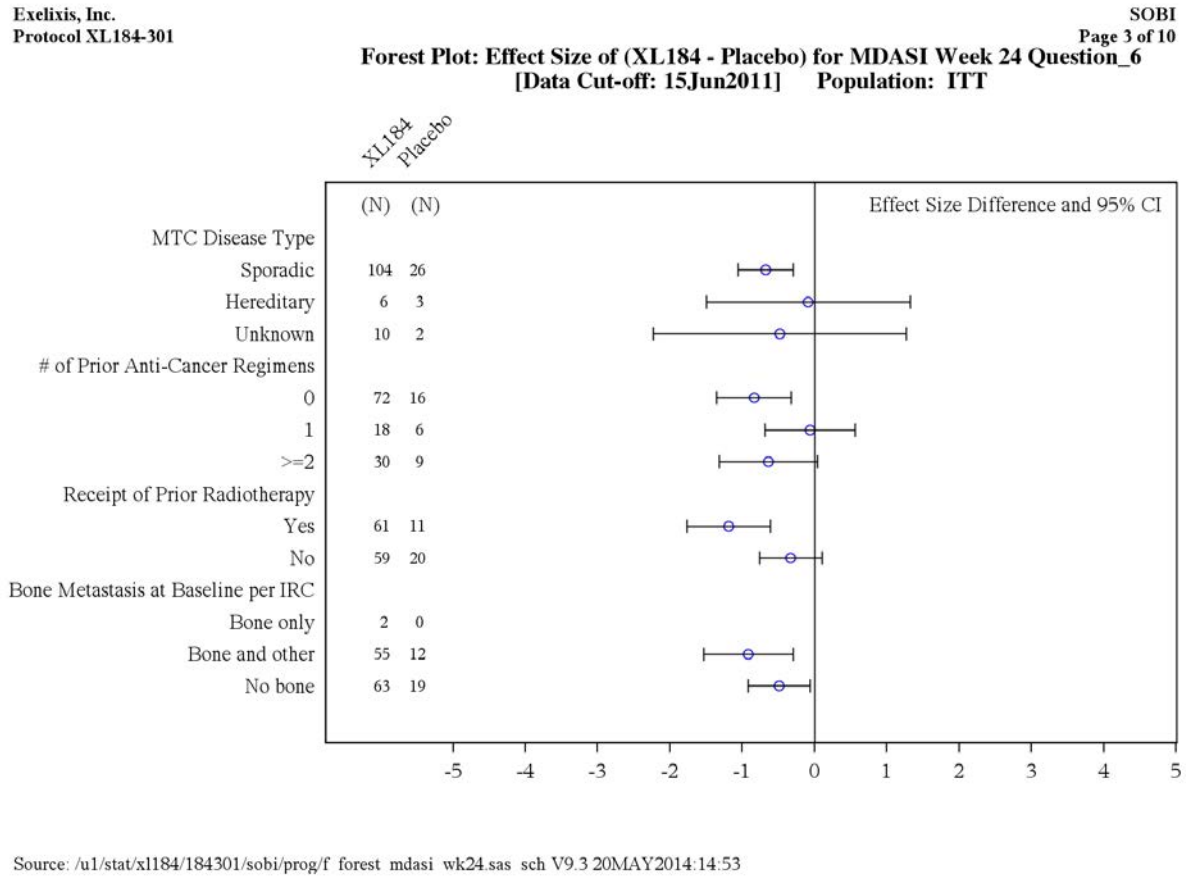


Abbildung 4-77: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

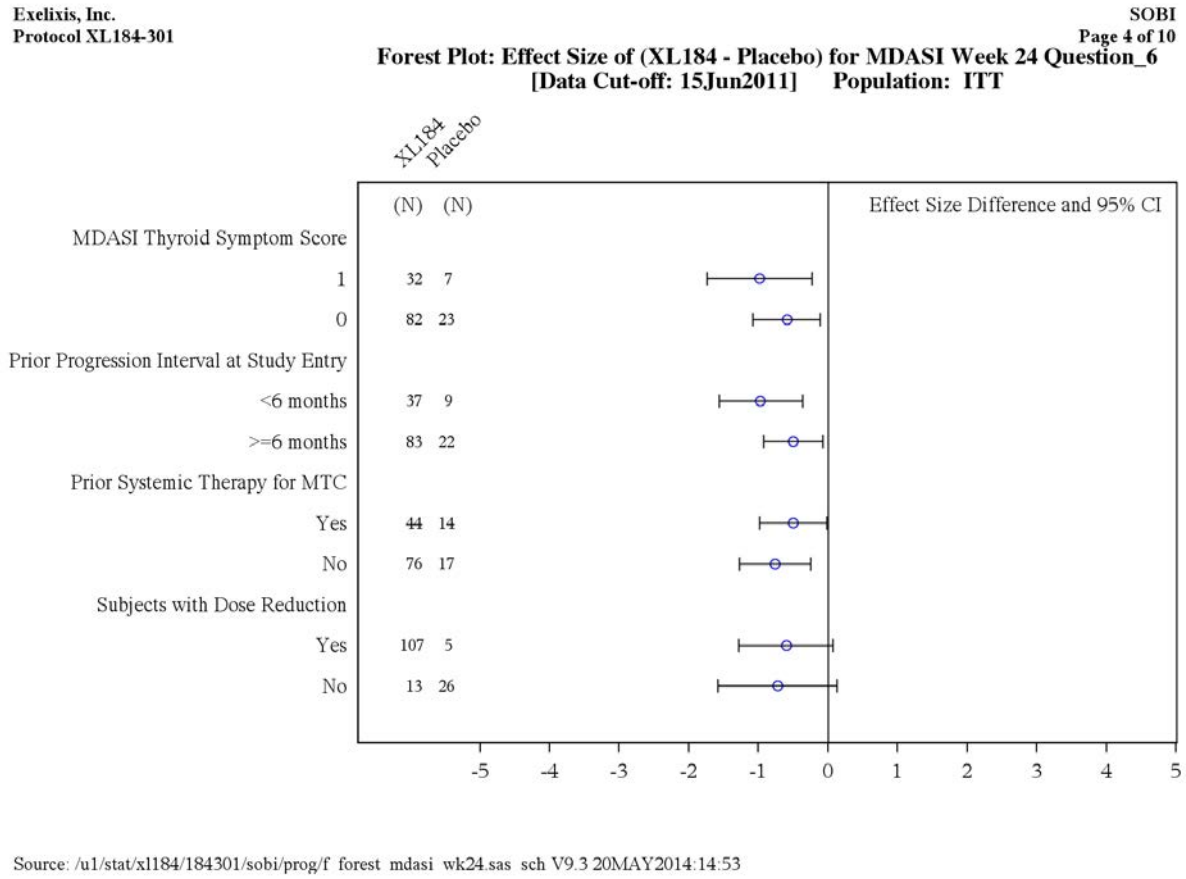


Abbildung 4-78: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

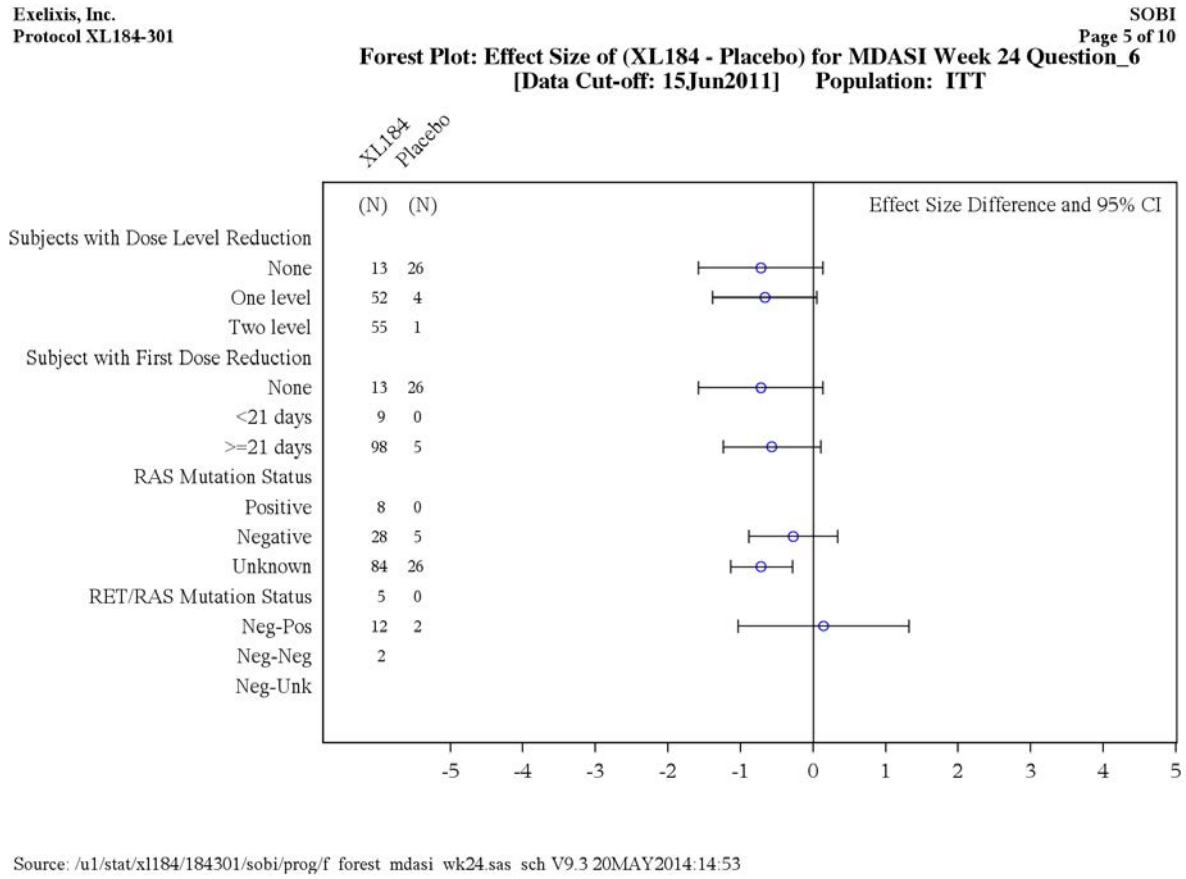


Abbildung 4-79: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q6_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-323: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Kurzatmigkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	193	136	120	101	33	31		
	2,66	1,82	-0,53	1,99	3,21	1,13		
	(2,79)	(2,41)	(-0,91;-0,14)	(2,27)	(3,42)	(0,07;2,19)	-0,63	
			-0,20			0,43	(-0,98;-0,28	
			0,0084			0,0372	0,0005	
Altersgruppe 1								
								0,8521
<= 65	153	109	97	80	24	23		
	2,72	1,79	-0,71	2,16	3,08	0,83		
	(2,81)	(2,41)	(-1,16;-0,27)	(2,34)	(3,32)	(-0,29;1,94)	-0,58	
			-0,27			0,31	(-0,97;-0,18	
			0,0021			0,1374	0,0044	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	2,43	1,96	0,26	1,33	3,56	2,00		
	(2,76)	(2,44)	(-0,46;0,98)	(1,88)	(3,84)	(-1,10;5,10)	-0,70	
			0,10			0,80	(-1,48;0,08)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4583			0,1705	0,0784	
Altersgruppe 2								
								0,9535
<=45	48	36	32	30	12	11		
	2,29	1,97	-0,66	2,10	3,08	1,00		
	(2,63)	(2,26)	(-1,24;-0,07)	(2,38)	(3,37)	(-1,02;3,02)	-0,65	
			-0,26			0,39	(-1,22;-0,08	
			0,0288			0,2948	0,0255	
45 - 65	105	73	65	50	12	12		
	2,91	1,70	-0,74	2,20	3,08	0,67		
	(2,88)	(2,49)	(-1,35;-0,13)	(2,34)	(3,42)	(-0,75;2,08)	-0,52	
			-0,27			0,25	(-1,08;0,04)	
			0,0185			0,3225	0,0698	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	2,43	1,96	0,26	1,33	3,56	2,00		
	(2,76)	(2,44)	(-0,46;0,98)	(1,88)	(3,84)	(-1,10;5,10)	-0,70	
			0,10			0,80	(-1,48;0,08)	
			0,4583			0,1705	0,0784	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,8688
Frauen	56	39	31	35	14	14		
	3,00	1,67	-0,97	2,43	3,29	0,71		
	(3,24)	(2,13)	(-1,85;-0,08)	(2,54)	(3,75)	(-0,99;2,42)	-0,56	
			-0,32			0,24	(-1,12;-0,00	
			0,0333			0,3809	0,0497	
Männer	137	97	89	66	19	17		
	2,52	1,89	-0,37	1,76	3,16	1,47		
	(2,59)	(2,52)	(-0,80;0,06)	(2,10)	(3,25)	(-0,01;2,95)	-0,75	
			-0,15			0,60	(-1,22;-0,28	
			0,0893			0,0510	0,0019	
Ethnie								
								0,3946
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,33	0,77	-0,33	2,00	1,40	0,25		
	(2,80)	(0,83)	(-1,43;0,76)	(2,00)	(1,14)	(-2,14;2,64)	-0,23	
			-0,13			0,10	(-1,04;0,58)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5166			0,7608	0,5567	
Kaukasisch	172	123	108	90	28	27		
	2,70	1,93	-0,55	1,99	3,54	1,26		
	(2,80)	(2,50)	(-0,96;-0,13)	(2,31)	(3,60)	(0,06;2,46)	-0,68	
			-0,21			0,48	(-1,07;-0,30	
			0,0110			0,0404	0,0006	
ECOG-PS								
								0,5073
0	112	79	72	53	21	21		
	2,24	1,58	-0,42	1,64	2,90	1,43		
	(2,89)	(2,14)	(-0,91;0,07)	(1,94)	(3,06)	(-0,07;2,93)	-0,70	
			-0,16			0,54	(-1,15;-0,25	
			0,0948			0,0608	0,0026	
≥1	81	57	48	48	12	10		
	3,23	2,16	-0,69	2,38	3,75	0,50		
	(2,56)	(2,72)	(-1,34;-0,04)	(2,55)	(4,05)	(-0,73;1,73)	-0,46	
			-0,27			0,20	(-1,05;0,13)	
			0,0389			0,3809	0,1204	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,3609
Ja	35	28	22	24	6	6		
	2,86	2,14	-0,95	1,92	1,50	-0,17		
	(2,53)	(2,52)	(-1,77;-0,14)	(2,06)	(2,81)	(-1,20;0,87)	-0,33	
			-0,41			-0,07	(-1,02;0,35)	
			0,0239			0,6952	0,3256	
Nein	155	107	97	76	27	25		
	2,57	1,70	-0,43	1,99	3,59	1,44		
	(2,84)	(2,36)	(-0,88;0,01)	(2,35)	(3,47)	(0,16;2,72)	-0,70	
			-0,16			0,54	(-1,10;-0,30	
			0,0574			0,0295	0,0008	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	4,67	6,00	0,00	4,00				
	(3,21)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8981
Europa	110	75	67	55	15	14		
	2,86	1,95	-0,46	2,16	3,60	1,00		
	(2,94)	(2,63)	(-1,00;0,07)	(2,29)	(2,61)	(-0,22;2,22)	-0,53	
			-0,17			0,36	(-1,00;-0,07	
			0,0895			0,0999	0,0253	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,04	1,67	-0,47	1,06	2,00	1,38		
	(2,31)	(2,27)	(-1,16;0,22)	(1,50)	(4,00)	(-2,06;4,81)	-0,89	
			-0,23			0,66	(-1,85;0,06)	
			0,1736			0,3748	0,0657	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	3,15	1,68	-0,84	3,27	3,78	1,11		
	(2,99)	(1,77)	(-1,97;0,29)	(2,81)	(4,06)	(-1,21;3,43)	-0,67	
			-0,29			0,38	(-1,40;0,06)	
			0,1341			0,3016	0,0714	
RET-Mutationsstatus								
								0,2731

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	68	60	58	21	20		
	2,49	1,66	-0,52	2,14	3,52	1,70		
	(2,85)	(2,17)	(-1,10;0,07)	(2,27)	(3,25)	(0,16;3,24)	-0,84	
			-0,19			0,64	(-1,33;-0,34	
			0,0816			0,0324	0,0012	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	3,37	2,83	-0,05	1,40	5,00	0,00		
	(3,00)	(3,38)	(-1,18;1,08)	(2,46)	(7,07)	(-25,4;25,41)	-0,02	
			-0,02			0,00	(-1,30;1,26)	
			0,9231			1,0000	0,9765	
Unbekannt	66	45	41	33	10	9		
	2,58	1,56	-0,76	1,91	2,20	0,11		
	(2,60)	(2,07)	(-1,35;-0,16)	(2,26)	(3,22)	(-1,01;1,23)	-0,35	
			-0,30			0,04	(-0,89;0,19)	
			0,0139			0,8243	0,2009	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1415
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,48	1,74	-0,67	2,41	3,79	2,08		
	(2,96)	(2,25)	(-1,35;0,01)	(2,42)	(3,60)	(-0,05;4,21)	-0,99	
			-0,24			0,75	(-1,58;-0,40	
			0,0540			0,0550	0,0014	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,94	2,16	-0,33	1,27	2,50	0,55		
	(2,72)	(2,84)	(-0,97;0,32)	(1,96)	(3,37)	(-1,16;2,25)	-0,35	
			-0,13			0,22	(-0,92;0,23)	
			0,3116			0,4933	0,2349	
Unbekannt	50	38	32	30	7	7		
	2,54	1,55	-0,56	2,13	3,29	0,29		
	(2,66)	(2,05)	(-1,31;0,18)	(2,24)	(3,40)	(-1,20;1,77)	-0,34	
			-0,22			0,11	(-1,01;0,33)	
			0,1330			0,6540	0,3149	
MTC-Form								
								0,6424
Sporadisch	169	116	104	84	28	26		
	2,60	1,73	-0,47	2,11	3,43	1,31		

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,72)	(2,39)	(-0,88;-0,07)	(2,37)	(3,66)	(0,13;2,49)	-0,68	
			-0,18			0,50	(-1,06;-0,30	
			0,0232			0,0313	0,0005	
Hereditär	10	8	6	8	3	3		
	1,70	1,38	0,17	1,00	2,00	0,33		
	(2,26)	(2,07)	(-0,87;1,20)	(1,20)	(1,00)	(-5,92;6,58)	-0,09	
			0,09			0,18	(-1,50;1,32)	
			0,6952			0,8399	0,8857	
Unbekannt	14	12	10	9	2	2		
	4,00	3,00	-1,50	1,78	2,00	0,00		
	(3,68)	(2,66)	(-3,67;0,67)	(1,92)	(1,41)	(-38,1;38,12)	-0,48	
			-0,48			0,00	(-2,23;1,27)	
			0,1516			1,0000	0,5549	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,2879
0	115	81	72	53	18	16		
	2,40	1,53	-0,49	1,60	3,28	1,69		
	(2,68)	(2,12)	(-0,98;0,01)	(2,33)	(3,64)	(-0,21;3,58)	-0,84	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,19			0,65	(-1,36;-0,32	
			0,0560			0,0769	0,0017	
1	31	21	18	18	6	6		
	2,65	1,71	-0,33	2,67	2,83	-0,17		
	(2,82)	(2,45)	(-0,99;0,33)	(2,17)	(3,19)	(-2,77;2,44)	-0,06	
			-0,13			-0,06	(-0,69;0,56)	
			0,3020			0,8759	0,8336	
>=2	47	34	30	30	9	9		
	3,30	2,59	-0,73	2,27	3,33	1,00		
	(3,00)	(2,90)	(-1,70;0,24)	(2,15)	(3,46)	(-0,02;2,02)	-0,64	
			-0,27			0,37	(-1,32;0,04)	
			0,1331			0,0531	0,0633	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0124
Ja	97	68	61	47	13	11		
	2,76	1,81	-0,41	2,43	4,54	2,82		
	(2,78)	(2,39)	(-0,95;0,13)	(2,57)	(3,97)	(0,34;5,29)	-1,19	
			-0,15			1,04	(-1,77;-0,61	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1328			0,0295	0,0001	
Nein	96	68	59	54	20	20		
	2,55	1,84	-0,64	1,61	2,35	0,20		
	(2,82)	(2,45)	(-1,22;-0,07)	(1,92)	(2,78)	(-0,67;1,07)	-0,33	
			-0,25			0,08	(-0,76;0,10)	
			0,0286			0,6347	0,1283	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,3849
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	4,50	4,50	0,00	0,00				
	(4,95)	(6,36)	(-12,7;12,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			1,0000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	62	55	46	13	12		
	2,51	1,44	-0,29	1,91	3,38	1,92		
	(2,48)	(2,17)	(-0,80;0,22)	(2,24)	(3,71)	(-0,48;4,32)	-0,92	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,12			0,80	(-1,53;-0,30	
			0,2592			0,1065	0,0040	
Keine Knochenmetastasen	93	72	63	54	20	19		
	2,81	2,08	-0,75	2,09	3,10	0,63		
	(3,07)	(2,45)	(-1,34;-0,15)	(2,32)	(3,31)	(-0,39;1,65)	-0,49	
			-0,27			0,22	(-0,92;-0,06	
			0,0148			0,2092	0,0253	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1326
Hoch	56	32	32	21	7	7		
	4,43	2,97	-1,22	3,90	6,14	1,71		
	(3,07)	(2,76)	(-2,15;-0,29)	(2,74)	(3,72)	(-1,15;4,58)	-0,98	
			-0,41			0,57	(-1,74;-0,23	
			0,0117			0,1930	0,0122	
Niedrig	126	83	82	78	23	23		
	1,87	1,45	-0,21	1,49	2,70	1,04		
	(2,25)	(2,14)	(-0,63;0,22)	(1,86)	(3,01)	(-0,21;2,30)	-0,59	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,10			0,49	(-1,08;-0,11	
			0,3366			0,0984	0,0169	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2814
<6 Monate	66	41	37	30	10	9		
	2,36	2,10	-0,11	1,77	5,10	2,33		
	(2,66)	(2,45)	(-0,68;0,47)	(2,18)	(3,48)	(0,09;4,57)	-0,97	
			-0,04			0,92	(-1,56;-0,37	
			0,7059			0,0431	0,0020	
≥ 6 Monate	125	95	83	70	23	22		
	2,80	1,71	-0,71	2,11	2,39	0,64		
	(2,85)	(2,40)	(-1,21;-0,21)	(2,32)	(3,12)	(-0,60;1,87)	-0,50	
			-0,27			0,24	(-0,93;-0,08	
			0,0059			0,2963	0,0213	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4999
Ja	70	50	44	46	14	14		
	3,09	2,12	-0,68	2,37	3,36	0,64		

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,97)	(2,75)	(-1,33;-0,04)	(2,11)	(3,25)	(-0,46;1,74)	-0,50	
			-0,26			0,24	(-0,98;-0,02	
			0,0388			0,2291	0,0419	
Nein	123	86	76	55	19	17		
	2,41	1,65	-0,43	1,67	3,11	1,53		
	(2,67)	(2,19)	(-0,93;0,06)	(2,37)	(3,62)	(-0,27;3,33)	-0,76	
			-0,17			0,59	(-1,27;-0,25	
			0,0850			0,0906	0,0037	
RAS Mutationsstatus								
								0,3858
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,09	3,10	-0,63	0,50				
	(2,34)	(3,48)	(-2,46;1,21)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,28			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,4481			n. b.	n. b.	
Negativ	44	32	28	14	5	5		
	3,27	2,31	-0,18	1,93	5,20	0,60		
	(2,81)	(2,92)	(-0,86;0,51)	(2,87)	(4,87)	(-1,48;2,68)	-0,28	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,06			0,21	(-0,89;0,34)	
			0,5968			0,4676	0,3675	
Unbekannt	138	94	84	85	28	26		
	2,43	1,52	-0,63	2,04	2,86	1,23		
	(2,81)	(2,01)	(-1,12;-0,14)	(2,19)	(3,08)	(-0,01;2,47)	-0,72	
			-0,24			0,48	(-1,14;-0,29	
			0,0125			0,0521	0,0011	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,75	3,29	-0,20	0,50				
	(2,55)	(3,86)	(-3,41;3,01)	(0,71)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,08			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,8712			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	3,53	2,71	0,42	1,63	5,00	0,00		
	(3,06)	(3,41)	(-0,87;1,70)	(2,72)	(7,07)	(-25,4;25,41)	0,14	
			0,14			0,00	(-1,04;1,32)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4899			1,0000	0,7994	
Neg-Unb	3 4,00 (4,58)	2 2,00 (2,83)	2 -2,50 (-34,3;29,27) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q6.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

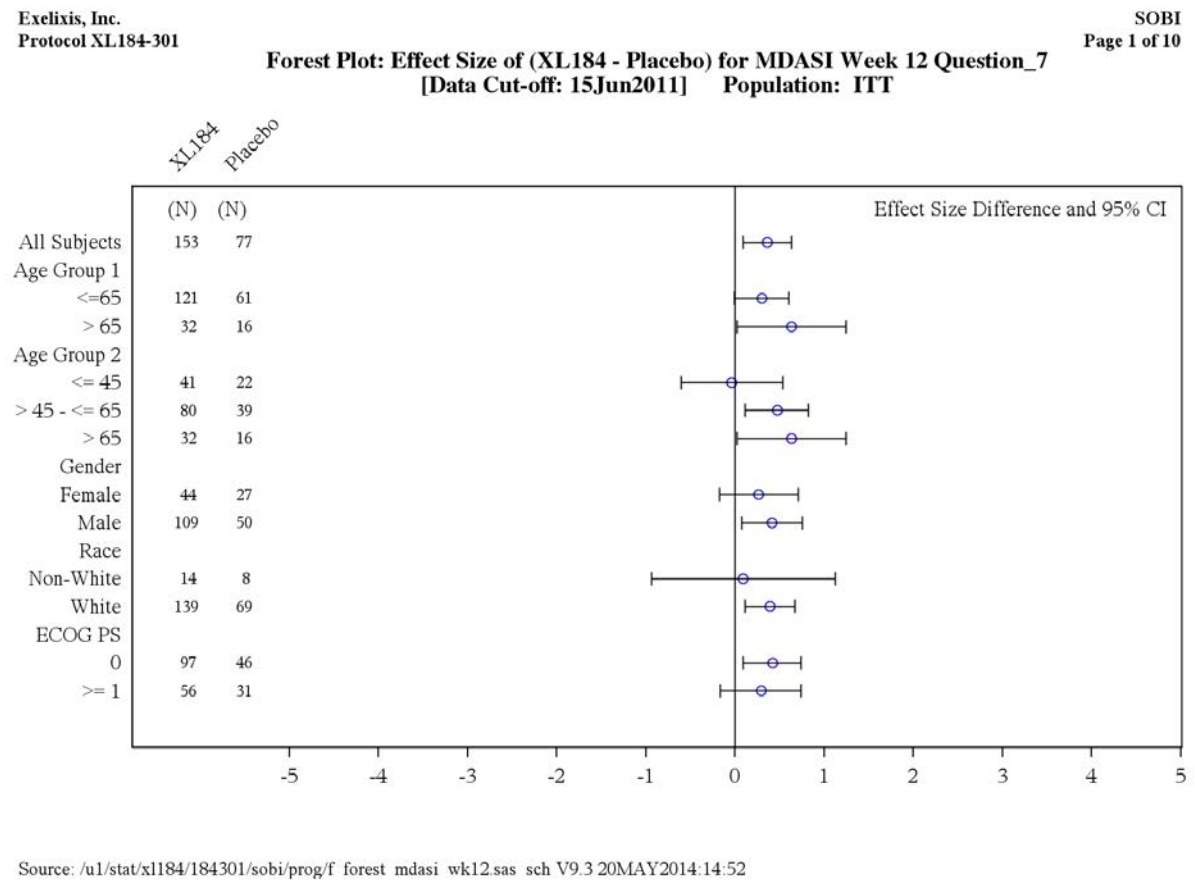


Abbildung 4-80: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

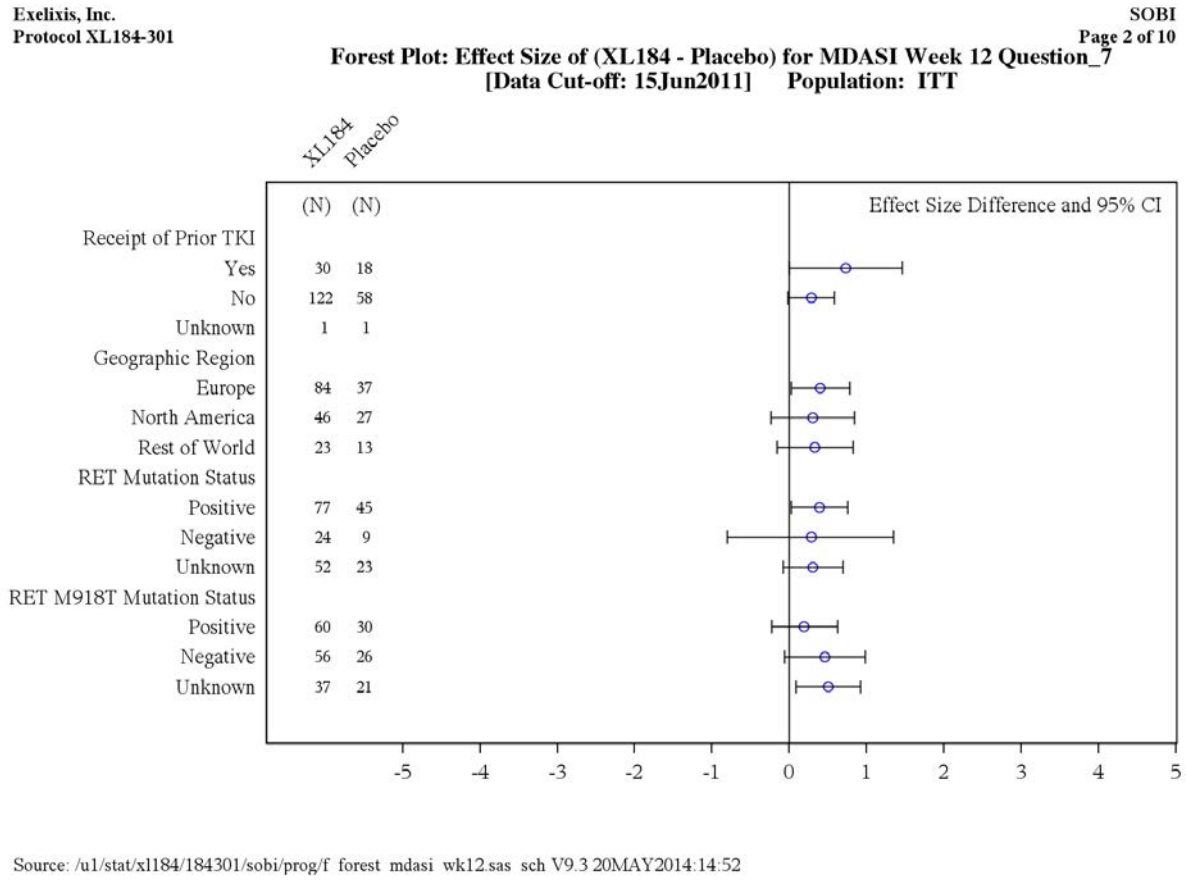


Abbildung 4-81: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

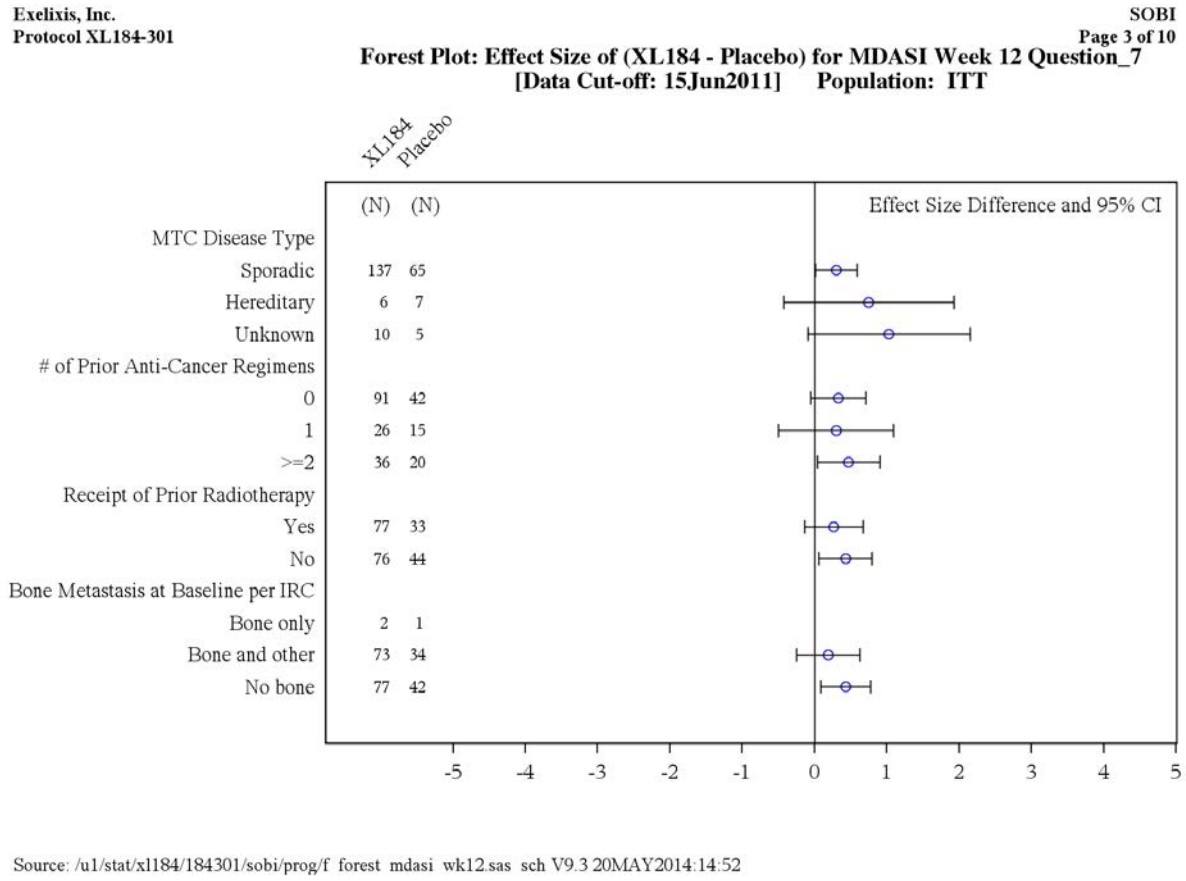


Abbildung 4-82: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

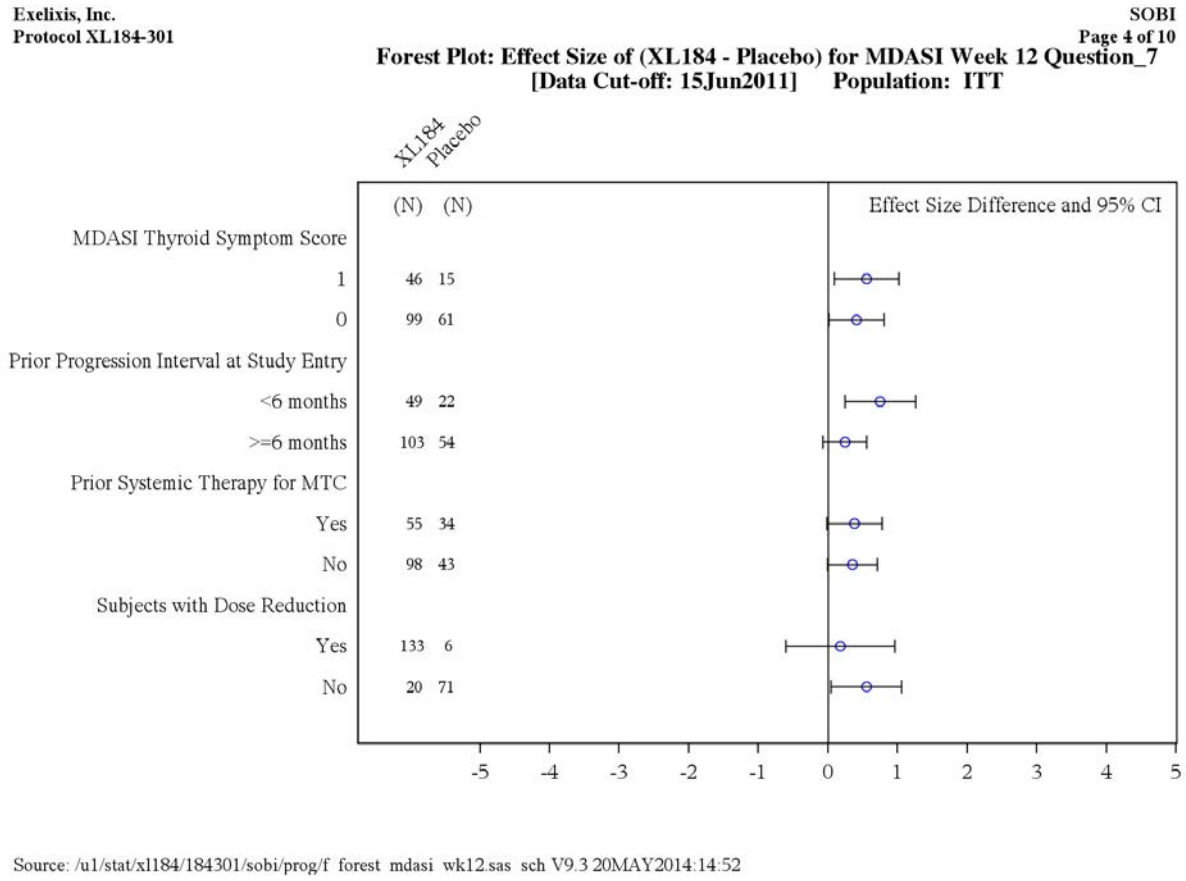


Abbildung 4-83: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

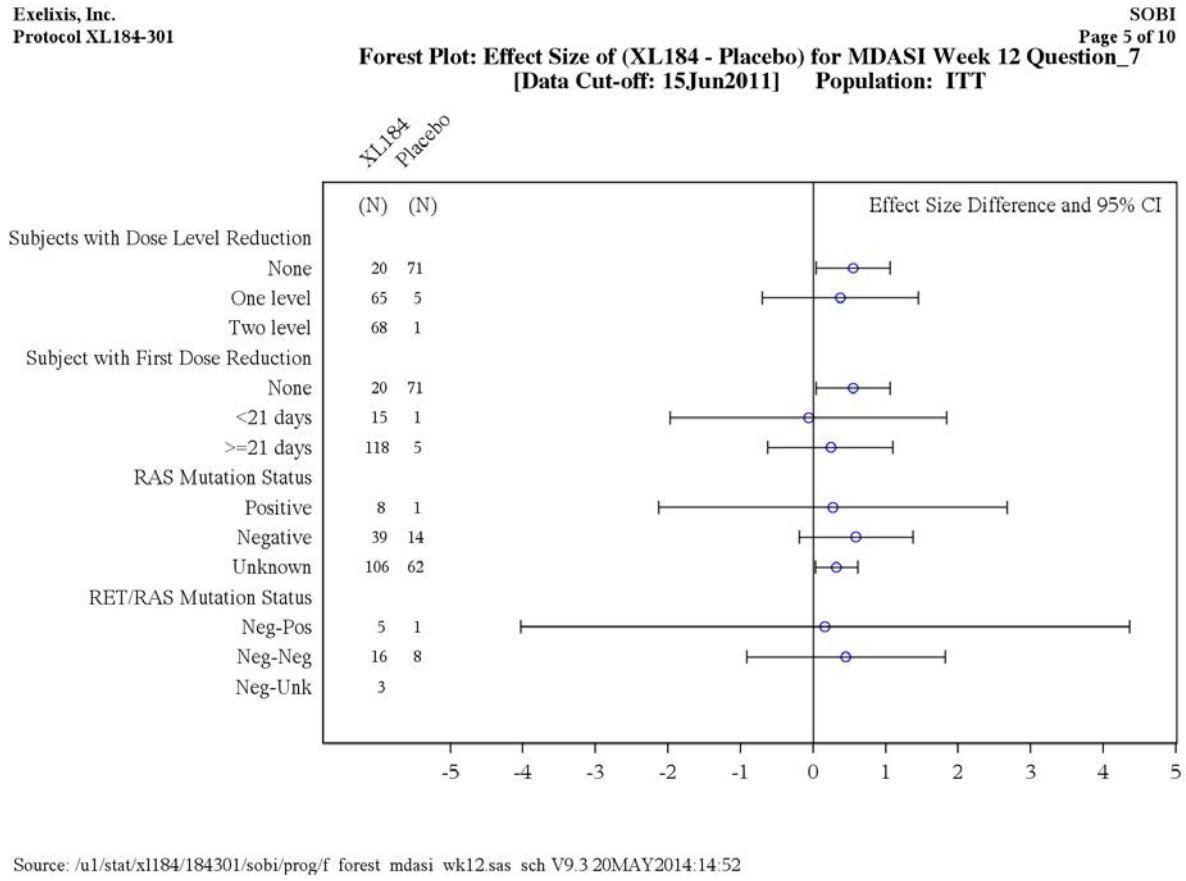


Abbildung 4-84: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-324: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	172	153	101	83	77		
	1,49	2,08	0,59	1,72	1,63	-0,17		
	(2,11)	(2,38)	(0,28;0,90)	(2,08)	(1,97)	(-0,67;0,33)	0,36	
			0,28			-0,08	(0,09;0,63)	
			0,0003			0,5056	0,0086	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,4097
≤ 65	155	134	121	80	64	61		
	1,52	2,05	0,55	1,63	1,77	-0,08		
	(2,23)	(2,44)	(0,21;0,89)	(1,98)	(2,12)	(-0,71;0,54)	0,30	
			0,26			-0,04	(-0,01;0,60)	
			0,0016			0,7943	0,0540	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	1,35	2,18	0,72	2,10	1,16	-0,50		
	(1,61)	(2,15)	(-0,09;1,52)	(2,45)	(1,30)	(-0,98;-0,02)	0,63	
			0,37			-0,26	(0,02;1,24)	
			0,0782			0,0410	0,0420	
Altersgruppe 2								
								0,1823
≤45	49	45	41	30	24	22		
	1,31	1,84	0,51	1,30	1,88	0,59		
	(2,21)	(2,50)	(-0,09;1,12)	(1,53)	(2,07)	(-0,54;1,72)	-0,04	
			0,26			0,30	(-0,61;0,53)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0940			0,2907	0,8906	
45 - 65	106	89	80	50	40	39		
	1,62	2,16	0,58	1,82	1,70	-0,46		
	(2,24)	(2,43)	(0,16;0,99)	(2,20)	(2,17)	(-1,22;0,29)	0,47	
			0,26			-0,21	(0,11;0,82)	
			0,0077			0,2230	0,0103	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	1,35	2,18	0,72	2,10	1,16	-0,50		
	(1,61)	(2,15)	(-0,09;1,52)	(2,45)	(1,30)	(-0,98;-0,02)	0,63	
			0,37			-0,26	(0,02;1,24)	
			0,0782			0,0410	0,0420	
Geschlecht								
								0,8140
Frauen	56	53	44	35	29	27		
	1,63	2,02	0,39	2,20	1,69	-0,26		
	(2,35)	(2,24)	(-0,25;1,03)	(2,61)	(2,33)	(-1,24;0,72)	0,26	
			0,16			-0,11	(-0,18;0,71)	
			0,2299			0,5908	0,2447	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	119	109	66	54	50		
	1,43	2,11	0,67	1,47	1,59	-0,12		
	(2,01)	(2,45)	(0,31;1,03)	(1,71)	(1,78)	(-0,71;0,47)	0,41	
			0,35			-0,06	(0,07;0,75)	
			0,0004			0,6860	0,0194	
Ethnie								
								0,5146
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	1,76	1,67	0,57	2,18	2,89	0,38		
	(2,14)	(1,80)	(-0,51;1,65)	(2,14)	(2,98)	(-2,23;2,98)	0,09	
			0,27			0,18	(-0,94;1,12)	
			0,2733			0,7434	0,8542	
Kaukasisch	174	157	139	90	74	69		
	1,45	2,12	0,59	1,67	1,47	-0,23		
	(2,11)	(2,43)	(0,26;0,92)	(2,08)	(1,78)	(-0,74;0,27)	0,39	
			0,28			-0,11	(0,11;0,67)	
			0,0006			0,3642	0,0062	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,5861
0	113	104	97	53	49	46		
	1,50	1,92	0,44	1,83	1,39	-0,46		
	(2,19)	(2,28)	(0,05;0,83)	(2,11)	(1,66)	(-1,10;0,19)	0,42	
			0,20			-0,21	(0,09;0,74)	
			0,0268			0,1601	0,0138	
>=1	82	68	56	48	34	31		
	1,46	2,32	0,84	1,60	1,97	0,26		
	(2,01)	(2,52)	(0,31;1,37)	(2,07)	(2,34)	(-0,57;1,08)	0,29	
			0,41			0,13	(-0,17;0,74)	
			0,0024			0,5280	0,2140	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,4098
Ja	36	37	30	24	18	18		
	1,42	2,11	0,97	1,83	1,56	-0,44		
	(1,83)	(2,39)	(0,24;1,70)	(2,06)	(2,43)	(-1,87;0,98)	0,73	
			0,50			-0,23	(0,00;1,46)	
			0,0113			0,5206	0,0487	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	156	133	122	76	64	58		
	1,47	2,05	0,52	1,63	1,59	-0,07		
	(2,11)	(2,36)	(0,17;0,87)	(2,06)	(1,81)	(-0,60;0,46)	0,28	
			0,25			-0,03	(-0,02;0,58)	
			0,0041			0,7946	0,0636	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	3,33	4,00	-2,00	6,00	5,00	-1,00		
	(4,93)	(4,24)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,9582
Europa	112	93	84	55	40	37		
	1,31	2,15	0,68	1,71	1,60	-0,14		
	(1,88)	(2,26)	(0,26;1,10)	(2,31)	(1,82)	(-0,81;0,54)	0,40	
			0,33			-0,07	(0,02;0,78)	
			0,0019			0,6859	0,0374	
Nordamerika	57	56	46	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,63	2,09	0,63	1,61	1,76	0,00		
	(2,29)	(2,57)	(-0,03;1,29)	(1,69)	(2,46)	(-1,01;1,01)	0,30	
			0,30			0,00	(-0,24;0,84)	
			0,0621			1,0000	0,2726	
Restliche Welt	26	23	23	15	14	13		
	1,92	1,78	0,17	2,00	1,43	-0,62		
	(2,59)	(2,45)	(-0,42;0,77)	(2,07)	(1,22)	(-1,91;0,68)	0,33	
			0,07			-0,25	(-0,16;0,82)	
			0,5490			0,3208	0,1856	
RET-Mutationsstatus								
								0,9130
Positiv	97	85	77	58	48	45		
	1,57	2,01	0,53	1,83	1,69	-0,31		
	(2,21)	(2,38)	(0,09;0,98)	(2,12)	(2,11)	(-1,03;0,41)	0,39	
			0,24			-0,14	(0,02;0,75)	
			0,0195			0,3894	0,0369	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	1,50	2,25	0,88	1,50	2,00	0,33		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(1,98)	(2,59)	(-0,10;1,85)	(1,90)	(2,69)	(-2,30;2,97)	0,28	
			0,45			0,17	(-0,80;1,35)	
			0,0762			0,7779	0,6038	
Unbekannt	68	59	52	33	26	23		
	1,37	2,10	0,54	1,61	1,38	-0,09		
	(2,04)	(2,30)	(0,04;1,04)	(2,12)	(1,42)	(-0,52;0,34)	0,30	
			0,26			-0,04	(-0,08;0,69)	
			0,0356			0,6795	0,1227	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6734
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	1,73	2,11	0,50	1,46	1,67	0,07		
	(2,34)	(2,35)	(-0,00;1,00)	(2,12)	(2,37)	(-0,88;1,02)	0,19	
			0,22			0,03	(-0,23;0,62)	
			0,0510			0,8869	0,3722	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	1,37	2,10	0,70	2,00	1,56	-0,27		
	(1,93)	(2,50)	(0,11;1,29)	(2,39)	(1,91)	(-1,27;0,73)	0,46	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,33			-0,13	(-0,06;0,98)	
			0,0218			0,5840	0,0799	
Unbekannt	52	45	37	30	23	21		
	1,29	2,02	0,57	1,80	1,65	-0,38		
	(1,99)	(2,29)	(0,04;1,09)	(1,69)	(1,43)	(-0,93;0,17)	0,50	
			0,30			-0,20	(0,08;0,92)	
			0,0347			0,1623	0,0202	
MTC-Form								
								0,5608
Sporadisch	171	153	137	84	71	65		
	1,53	2,07	0,56	1,71	1,68	-0,08		
	(2,16)	(2,39)	(0,22;0,90)	(2,10)	(2,08)	(-0,62;0,47)	0,30	
			0,26			-0,04	(0,01;0,59)	
			0,0015			0,7799	0,0435	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	1,50	2,43	1,00	2,63	1,71	-0,86		
	(2,37)	(3,51)	(-0,33;2,33)	(2,62)	(1,25)	(-3,65;1,94)	0,75	
			0,40			-0,35	(-0,43;1,93)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1106			0,4816	0,1901	
Unbekannt	14	12	10	9	5	5		
	1,00	2,08	0,70	1,00	0,80	-0,40		
	(1,04)	(1,56)	(-0,13;1,53)	(1,12)	(1,10)	(-1,08;0,28)	1,03	
			0,65			-0,37	(-0,09;2,15)	
			0,0886			0,1778	0,0686	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,7318
0	116	100	91	53	47	42		
	1,41	1,89	0,49	1,62	1,64	-0,19		
	(2,10)	(2,33)	(0,06;0,93)	(1,99)	(1,98)	(-0,89;0,51)	0,33	
			0,24			-0,09	(-0,05;0,71)	
			0,0256			0,5853	0,0873	
1	32	30	26	18	15	15		
	1,44	2,00	0,50	2,11	2,33	0,00		
	(1,56)	(2,10)	(-0,25;1,25)	(1,91)	(2,58)	(-1,31;1,31)	0,30	
			0,30			0,00	(-0,50;1,09)	
			0,1827			1,0000	0,4572	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
>2	47	42	36	30	21	20		
	1,72	2,60	0,89	1,67	1,10	-0,25		
	(2,46)	(2,65)	(0,31;1,47)	(2,37)	(1,26)	(-1,26;0,76)	0,47	
			0,37			-0,10	(0,04;0,90)	
			0,0035			0,6089	0,0336	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,5660
Ja	98	85	77	47	37	33		
	1,56	2,15	0,65	1,36	1,43	0,09		
	(2,14)	(2,46)	(0,17;1,13)	(2,08)	(1,82)	(-0,62;0,80)	0,26	
			0,31			0,04	(-0,14;0,67)	
			0,0085			0,7962	0,1992	
Nein	97	87	76	54	46	44		
	1,41	2,01	0,53	2,04	1,78	-0,36		
	(2,09)	(2,31)	(0,12;0,94)	(2,06)	(2,10)	(-1,08;0,35)	0,43	
			0,25			-0,18	(0,06;0,79)	
			0,0128			0,3131	0,0220	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,3048
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,50	6,00	2,50	1,00	0,00	-1,00		
	(2,12)	(1,41)	(-3,85;8,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1257			n. b.	0,1544	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	81	73	46	38	34		
	1,26	1,84	0,51	1,48	1,58	0,15		
	(1,78)	(2,23)	(0,02;0,99)	(2,23)	(2,10)	(-0,57;0,87)	0,19	
			0,26			0,08	(-0,25;0,63)	
			0,0399			0,6802	0,4037	
Keine Knochenmetastasen	94	88	77	54	44	42		
	1,69	2,18	0,57	1,94	1,70	-0,40		
	(2,40)	(2,45)	(0,16;0,99)	(1,97)	(1,89)	(-1,14;0,33)	0,43	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,25			-0,18	(0,09;0,77)	
			0,0075			0,2705	0,0133	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,2080
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	2,75	3,33	0,65	2,62	2,67	-0,87		
	(2,73)	(2,79)	(0,10;1,21)	(2,75)	(2,72)	(-2,42;0,68)	0,55	
			0,24			-0,32	(0,09;1,02)	
			0,0220			0,2505	0,0193	
Niedrig	126	101	99	78	61	61		
	0,90	1,59	0,66	1,47	1,41	0,00		
	(1,45)	(2,03)	(0,27;1,04)	(1,84)	(1,74)	(-0,53;0,53)	0,41	
			0,41			0,00	(0,01;0,80)	
			0,0010			1,0000	0,0424	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,1654
<6 Monate	67	54	49	30	24	22		
	1,25	1,74	0,67	1,53	1,13	-0,73		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(1,85)	(1,97)	(0,16;1,19)	(1,87)	(1,30)	(-1,62;0,16)	0,75	
			0,36			-0,39	(0,24;1,26)	
			0,0111			0,1035	0,0044	
≥ 6 Monate	126	117	103	70	58	54		
	1,60	2,26	0,56	1,80	1,81	0,04		
	(2,24)	(2,54)	(0,16;0,96)	(2,19)	(2,18)	(-0,59;0,66)	0,24	
			0,25			0,02	(-0,08;0,55)	
			0,0061			0,9058	0,1436	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,8739
Ja	71	64	55	46	35	34		
	1,52	2,19	0,67	1,85	1,63	-0,15		
	(2,10)	(2,38)	(0,18;1,17)	(2,24)	(2,02)	(-0,93;0,64)	0,38	
			0,31			-0,07	(-0,02;0,78)	
			0,0088			0,7049	0,0638	
Nein	124	108	98	55	48	43		
	1,47	2,02	0,54	1,62	1,63	-0,19		
	(2,13)	(2,39)	(0,13;0,95)	(1,96)	(1,96)	(-0,87;0,50)	0,35	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,26			-0,09	(-0,01;0,71)	
			0,0096			0,5851	0,0589	
RAS Mutationsstatus								
								0,7961
Positiv	11	10	8	2	1	1		
	3,09	3,40	0,75	0,00	0,00	0,00		
	(2,91)	(3,24)	(-1,47;2,97)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,27	
			0,27			0,00	(-2,13;2,67)	
			0,4512			n. b.	0,7980	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	1,13	1,91	0,64	2,64	2,07	-0,50		
	(1,82)	(2,26)	(0,01;1,27)	(2,31)	(2,15)	(-2,51;1,51)	0,59	
			0,33			-0,26	(-0,19;1,37)	
			0,0459			0,6000	0,1375	
Unbekannt	139	117	106	85	67	62		
	1,47	2,03	0,56	1,61	1,55	-0,10		
	(2,09)	(2,33)	(0,19;0,93)	(2,03)	(1,94)	(-0,57;0,38)	0,32	
			0,27			-0,05	(0,03;0,61)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0036			0,6852	0,0333	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,8995
Neg-Pos	8	7	5	2	1	1		
	2,25	2,00	0,40	0,00	0,00	0,00		
	(2,60)	(2,45)	(-3,77;4,57)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,16	
			0,16			0,00	(-4,03;4,36)	
			0,8033			n. b.	0,9187	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	1,42	2,72	1,19	1,88	2,25	0,38		
	(1,74)	(2,72)	(0,02;2,36)	(1,96)	(2,76)	(-2,69;3,44)	0,45	
			0,66			0,21	(-0,92;1,82)	
			0,0472			0,7805	0,5021	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 0,00 (0,00)	3 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q7.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

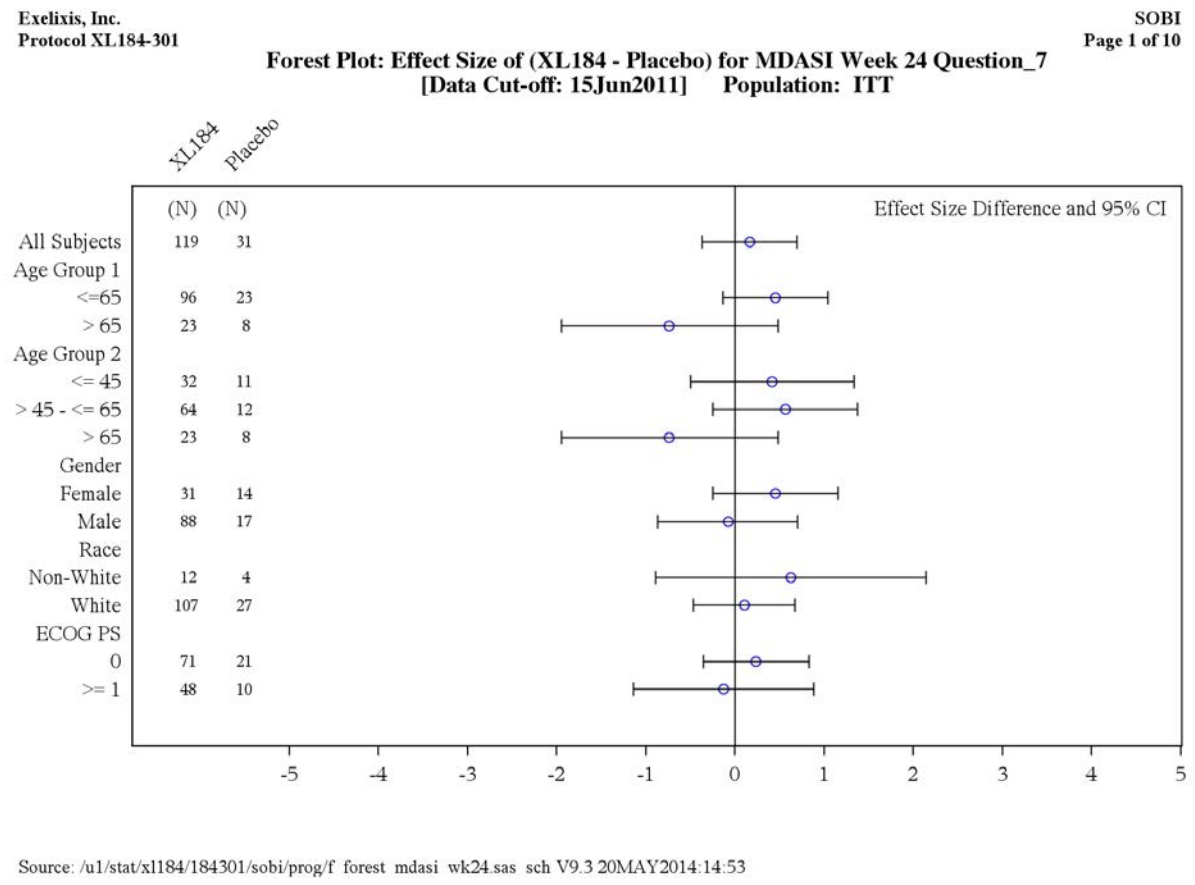


Abbildung 4-85: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

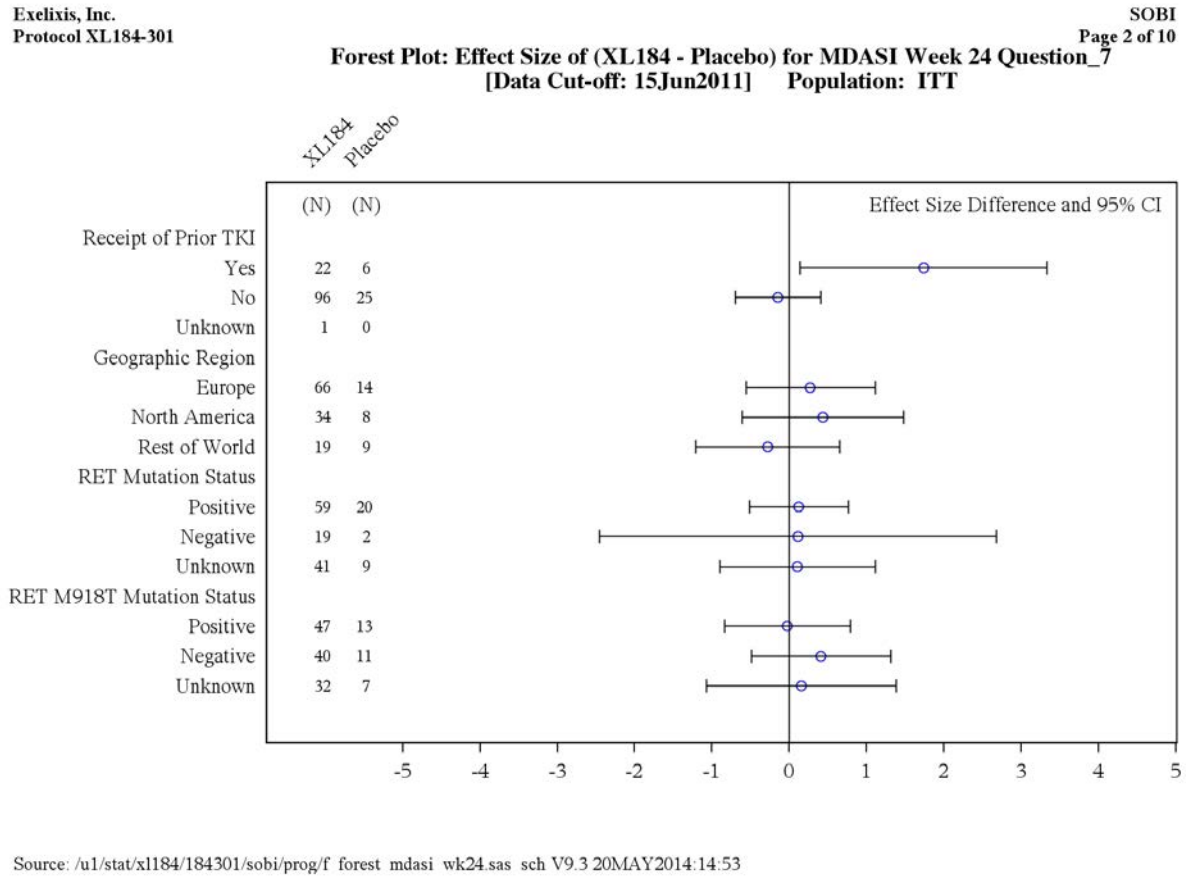


Abbildung 4-86: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

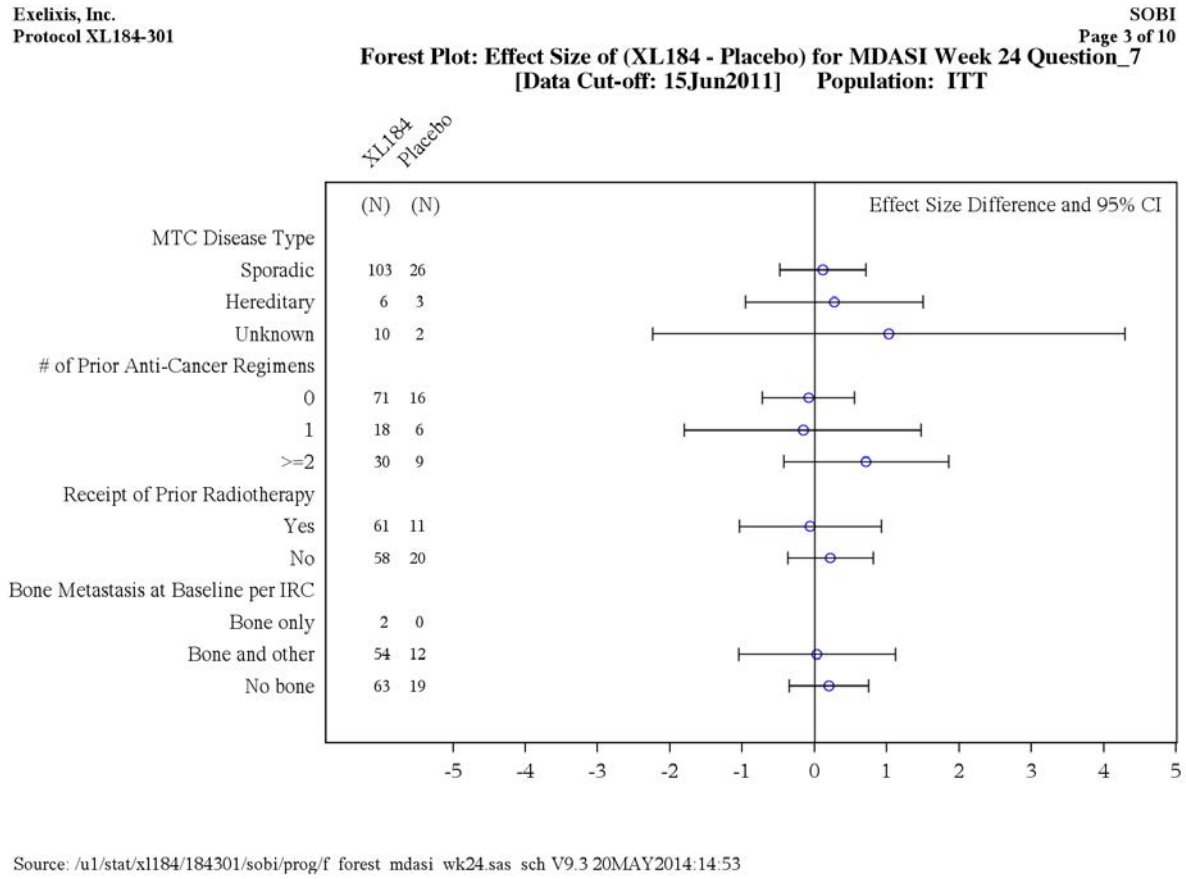


Abbildung 4-87: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

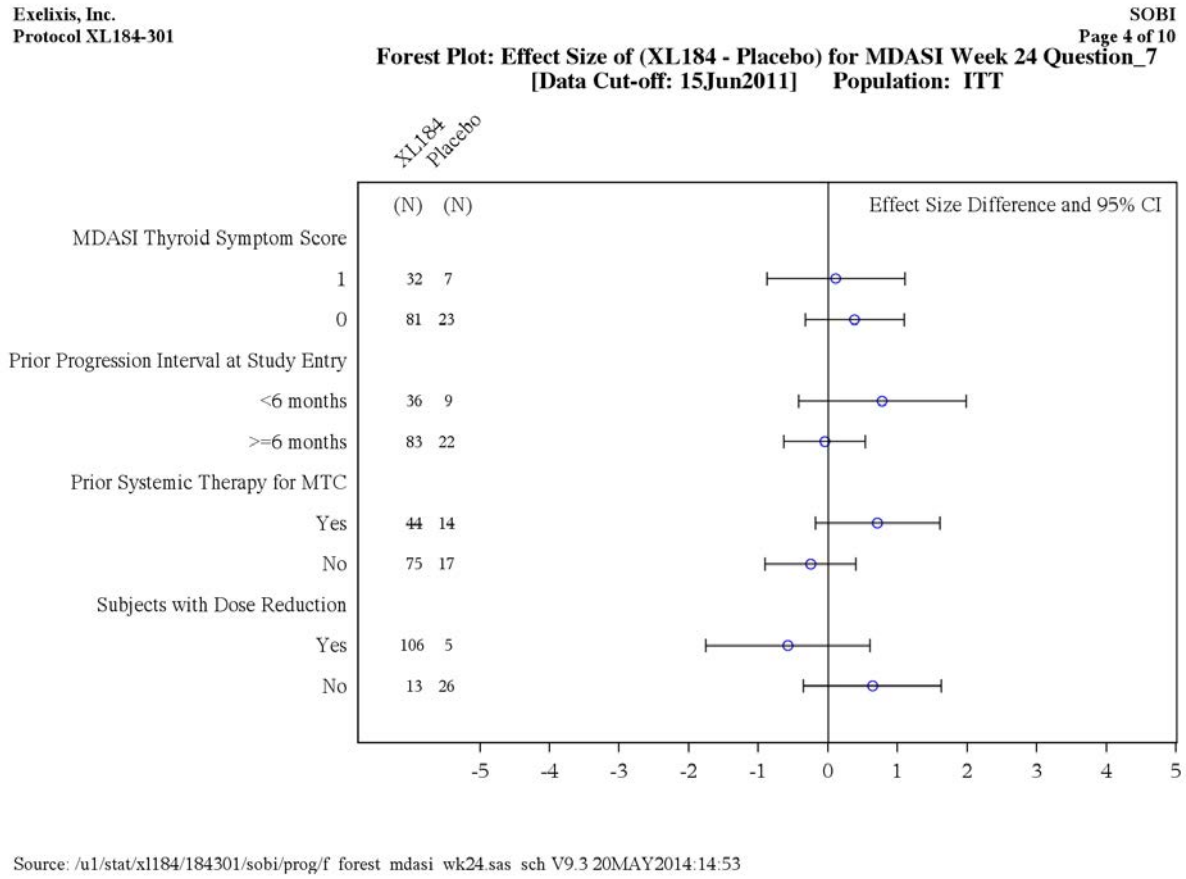


Abbildung 4-88: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

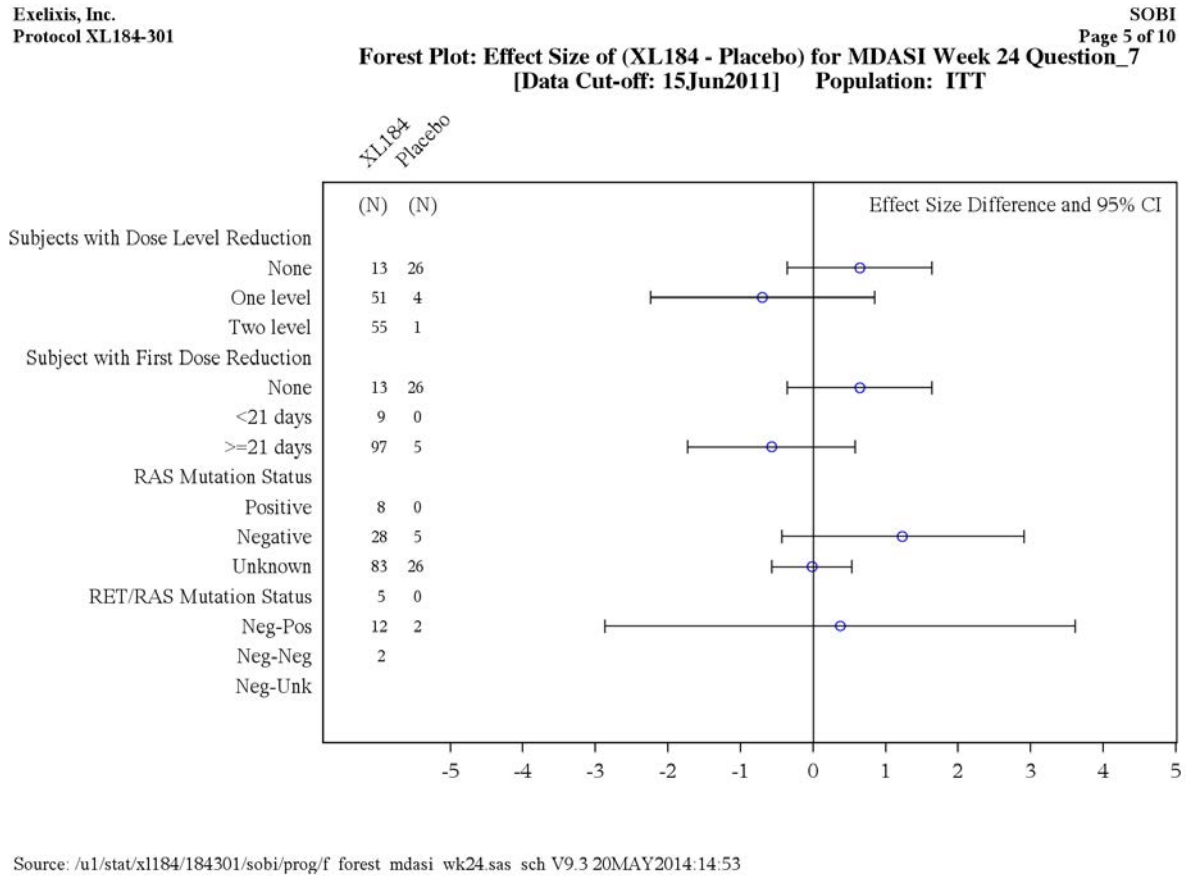


Abbildung 4-89: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q7_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-325: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Vergesslichkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	135	119	101	33	31		
	1,49	2,06	0,70	1,72	2,15	0,35		
	(2,11)	(2,60)	(0,19;1,20)	(2,08)	(2,64)	(-0,69;1,40)	0,16	
			0,33			0,17	(-0,37;0,69)	
			0,0073			0,4948	0,5449	
Altersgruppe 1								
								0,0689
<= 65	155	108	96	80	24	23		
	1,52	2,13	0,67	1,63	1,54	-0,30		
	(2,23)	(2,62)	(0,09;1,24)	(1,98)	(1,89)	(-1,31;0,70)	0,45	
			0,31			-0,14	(-0,14;1,04)	
			0,0243			0,5365	0,1326	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,35	1,78	0,83	2,10	3,78	2,25		
	(1,61)	(2,55)	(-0,27;1,92)	(2,45)	(3,67)	(-0,71;5,21)	-0,74	
			0,43			1,16	(-1,95;0,48)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1323			0,1149	0,2267	
Altersgruppe 2								
								0,1622
<=45	49	36	32	30	12	11		
	1,31	2,44	1,00	1,30	1,25	0,18		
	(2,21)	(2,77)	(-0,02;2,02)	(1,53)	(1,54)	(-0,81;1,17)	0,41	
			0,50			0,09	(-0,50;1,33)	
			0,0543			0,6905	0,3667	
45 - 65	106	72	64	50	12	12		
	1,62	1,97	0,50	1,82	1,83	-0,75		
	(2,24)	(2,55)	(-0,22;1,22)	(2,20)	(2,21)	(-2,59;1,09)	0,56	
			0,22			-0,34	(-0,25;1,37)	
			0,1687			0,3889	0,1713	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,35	1,78	0,83	2,10	3,78	2,25		
	(1,61)	(2,55)	(-0,27;1,92)	(2,45)	(3,67)	(-0,71;5,21)	-0,74	
			0,43			1,16	(-1,95;0,48)	
			0,1323			0,1149	0,2267	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,2786
Frauen	56	39	31	35	14	14		
	1,63	2,31	0,97	2,20	2,07	-0,14		
	(2,35)	(2,51)	(0,04;1,89)	(2,61)	(2,50)	(-1,80;1,52)	0,45	
			0,39			-0,06	(-0,25;1,15)	
			0,0410			0,8555	0,1976	
Männer	139	96	88	66	19	17		
	1,43	1,96	0,60	1,47	2,21	0,76		
	(2,01)	(2,64)	(-0,01;1,21)	(1,71)	(2,80)	(-0,71;2,24)	-0,08	
			0,31			0,40	(-0,87;0,70)	
			0,0529			0,2869	0,8316	
Ethnie								
								0,5181
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	1,76	1,77	1,08	2,18	1,80	-0,25		
	(2,14)	(2,39)	(-0,72;2,89)	(2,14)	(1,79)	(-2,64;2,14)	0,62	
			0,51			-0,12	(-0,89;2,14)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2137			0,7608	0,3919	
Kaukasisch	174	122	107	90	28	27		
	1,45	2,09	0,65	1,67	2,21	0,44		
	(2,11)	(2,63)	(0,12;1,19)	(2,08)	(2,78)	(-0,75;1,64)	0,10	
			0,31			0,21	(-0,47;0,67)	
			0,0169			0,4509	0,7317	
ECOG-PS								
								0,5121
0	113	78	71	53	21	21		
	1,50	1,72	0,27	1,83	1,43	-0,24		
	(2,19)	(2,23)	(-0,32;0,85)	(2,11)	(2,52)	(-1,65;1,17)	0,23	
			0,12			-0,11	(-0,36;0,83)	
			0,3649			0,7283	0,4399	
≥1	82	57	48	48	12	10		
	1,46	2,53	1,33	1,60	3,42	1,60		
	(2,01)	(2,99)	(0,43;2,24)	(2,07)	(2,43)	(0,29;2,91)	-0,13	
			0,66			0,79	(-1,14;0,88)	
			0,0047			0,0224	0,7953	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,0101
Ja	36	28	22	24	6	6		
	1,42	2,64	1,50	1,83	0,33	-1,83		
	(1,83)	(3,09)	(0,05;2,95)	(2,06)	(0,82)	(-5,11;1,45)	1,74	
			0,78			-0,95	(0,14;3,33)	
			0,0428			0,2102	0,0341	
Nein	156	106	96	76	27	25		
	1,47	1,89	0,57	1,63	2,56	0,88		
	(2,11)	(2,45)	(0,05;1,10)	(2,06)	(2,74)	(-0,19;1,95)	-0,15	
			0,27			0,42	(-0,70;0,41)	
			0,0335			0,1019	0,5998	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	3,33	4,00	-5,00	6,00				
	(4,93)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,5687
Europa	112	74	66	55	15	14		
	1,31	2,11	0,70	1,71	2,00	0,14		
	(1,88)	(2,65)	(-0,03;1,42)	(2,31)	(2,30)	(-1,32;1,61)	0,27	
			0,34			0,07	(-0,56;1,11)	
			0,0603			0,8364	0,5173	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,63	2,14	0,91	1,61	1,44	0,00		
	(2,29)	(2,50)	(0,09;1,74)	(1,69)	(3,28)	(-3,49;3,49)	0,43	
			0,43			0,00	(-0,61;1,48)	
			0,0314			1,0000	0,4071	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	1,92	1,68	0,32	2,00	3,11	1,00		
	(2,59)	(2,71)	(-1,10;1,74)	(2,07)	(2,47)	(-0,58;2,58)	-0,28	
			0,13			0,41	(-1,21;0,65)	
			0,6458			0,1837	0,5372	
RET-Mutationsstatus								
								0,9993

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	67	59	58	21	20		
	1,57	1,87	0,41	1,83	1,95	0,15		
	(2,21)	(2,30)	(-0,25;1,06)	(2,12)	(2,73)	(-1,39;1,69)	0,12	
			0,19			0,07	(-0,52;0,76)	
			0,2175			0,8402	0,7160	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	1,50	2,22	1,21	1,50	4,50	1,00		
	(1,98)	(2,76)	(-0,32;2,74)	(1,90)	(3,54)	(-37,1;39,12)	0,11	
			0,62			0,51	(-2,46;2,68)	
			0,1136			0,7952	0,9312	
Unbekannt	68	45	41	33	10	9		
	1,37	2,27	0,88	1,61	2,10	0,67		
	(2,04)	(2,96)	(-0,07;1,82)	(2,12)	(2,33)	(-0,55;1,88)	0,10	
			0,42			0,32	(-0,90;1,11)	
			0,0676			0,2415	0,8388	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7804
Positiv	75	52	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,73	1,83	0,32	1,46	1,57	0,38		
	(2,34)	(2,28)	(-0,45;1,09)	(2,12)	(3,06)	(-1,99;2,76)	-0,03	
			0,14			0,17	(-0,84;0,79)	
			0,4098			0,7301	0,9437	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	1,37	2,42	1,13	2,00	2,67	0,27		
	(1,93)	(2,96)	(0,22;2,03)	(2,39)	(2,39)	(-1,29;1,84)	0,41	
			0,54			0,13	(-0,49;1,31)	
			0,0159			0,7057	0,3632	
Unbekannt	52	38	32	30	7	7		
	1,29	1,95	0,72	1,80	2,43	0,43		
	(1,99)	(2,58)	(-0,35;1,79)	(1,69)	(2,23)	(-0,47;1,33)	0,15	
			0,38			0,23	(-1,07;1,38)	
			0,1801			0,2894	0,8012	
MTC-Form								
								0,9170
Sporadisch	171	115	103	84	28	26		
	1,53	2,06	0,66	1,71	2,11	0,42		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,16)	(2,61)	(0,09;1,23)	(2,10)	(2,78)	(-0,82;1,66)	0,11	
			0,31			0,20	(-0,48;0,71)	
			0,0228			0,4894	0,7133	
Hereditär	10	8	6	8	3	3		
	1,50	2,13	0,67	2,63	3,33	0,00		
	(2,37)	(3,18)	(-1,17;2,50)	(2,62)	(1,53)	(-4,97;4,97)	0,27	
			0,27			0,00	(-0,96;1,50)	
			0,3939			1,0000	0,6215	
Unbekannt	14	12	10	9	2	2		
	1,00	2,00	1,10	1,00	1,00	0,00		
	(1,04)	(2,30)	(-0,42;2,62)	(1,12)	(1,41)	(0,00;0,00)	1,03	
			1,03			0,00	(-2,24;4,29)	
			0,1372			n. b.	0,4986	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3195
0	116	80	71	53	18	16		
	1,41	1,76	0,58	1,62	2,50	0,75		
	(2,10)	(2,22)	(0,05;1,10)	(1,99)	(2,94)	(-0,86;2,36)	-0,08	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,28			0,36	(-0,72;0,55)	
			0,0323			0,3366	0,7946	
1	32	21	18	18	6	6		
	1,44	1,95	0,22	2,11	2,00	0,50		
	(1,56)	(2,64)	(-1,27;1,71)	(1,91)	(1,67)	(-1,78;2,78)	-0,16	
			0,13			0,30	(-1,80;1,47)	
			0,7572			0,5965	0,8372	
>=2	47	34	30	30	9	9		
	1,72	2,82	1,27	1,67	1,56	-0,44		
	(2,46)	(3,25)	(-0,12;2,65)	(2,37)	(2,65)	(-2,82;1,93)	0,71	
			0,52			-0,18	(-0,43;1,85)	
			0,0718			0,6772	0,2173	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,6158
Ja	98	68	61	47	13	11		
	1,56	2,32	0,97	1,36	2,31	1,09		
	(2,14)	(2,92)	(0,16;1,78)	(2,08)	(3,04)	(-1,17;3,35)	-0,06	
			0,46			0,51	(-1,04;0,92)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0201			0,3069	0,9061	
Nein	97	67	58	54	20	20		
	1,41	1,79	0,41	2,04	2,05	-0,05		
	(2,09)	(2,22)	(-0,20;1,02)	(2,06)	(2,42)	(-1,24;1,14)	0,22	
			0,20			-0,02	(-0,37;0,81)	
			0,1792			0,9309	0,4539	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,7408
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,50	5,50	2,00	1,00				
	(2,12)	(0,71)	(-10,7;14,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2952			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	61	54	46	13	12		
	1,26	1,93	0,81	1,48	1,62	0,75		
	(1,78)	(2,84)	(-0,04;1,67)	(2,23)	(2,90)	(-1,81;3,31)	0,03	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,42			0,39	(-1,05;1,12)	
			0,0604			0,5319	0,9510	
Keine Knochenmetastasen	94	72	63	54	20	19		
	1,69	2,07	0,56	1,94	2,50	0,11		
	(2,40)	(2,36)	(-0,08;1,19)	(1,97)	(2,46)	(-0,80;1,01)	0,20	
			0,25			0,05	(-0,35;0,75)	
			0,0843			0,8102	0,4729	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8048
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	2,75	2,78	0,16	2,62	3,29	-0,14		
	(2,73)	(2,81)	(-0,95;1,27)	(2,75)	(2,81)	(-3,62;3,34)	0,11	
			0,06			-0,05	(-0,88;1,10)	
			0,7761			0,9232	0,8240	
Niedrig	126	82	81	78	23	23		
	0,90	1,90	0,96	1,47	1,78	0,35		
	(1,45)	(2,46)	(0,43;1,49)	(1,84)	(2,63)	(-0,76;1,46)	0,38	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,60			0,22	(-0,33;1,09)	
			0,0005			0,5229	0,2880	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2100
<6 Monate	67	40	36	30	10	9		
	1,25	1,83	1,11	1,53	2,70	-0,33		
	(1,85)	(2,45)	(0,14;2,08)	(1,87)	(2,58)	(-2,91;2,24)	0,78	
			0,60			-0,18	(-0,42;1,98)	
			0,0264			0,7732	0,1990	
≥ 6 Monate	126	95	83	70	23	22		
	1,60	2,16	0,52	1,80	1,91	0,64		
	(2,24)	(2,67)	(-0,08;1,12)	(2,19)	(2,68)	(-0,55;1,82)	-0,05	
			0,23			0,29	(-0,64;0,53)	
			0,0890			0,2753	0,8568	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0707
Ja	71	50	44	46	14	14		
	1,52	2,66	1,18	1,85	1,50	-0,36		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,10)	(3,13)	(0,18;2,18)	(2,24)	(2,14)	(-1,84;1,12)	0,71	
			0,55			-0,17	(-0,18;1,61)	
			0,0216			0,6105	0,1151	
Nein	124	85	75	55	19	17		
	1,47	1,71	0,41	1,62	2,63	0,94		
	(2,13)	(2,18)	(-0,14;0,97)	(1,96)	(2,91)	(-0,62;2,50)	-0,25	
			0,20			0,45	(-0,91;0,40)	
			0,1437			0,2186	0,4414	
RAS Mutationsstatus								
								0,1048
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,09	2,30	-0,50	0,00				
	(2,91)	(2,95)	(-3,56;2,56)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,18			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,7110			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	1,13	2,25	1,39	2,64	2,80	-1,00		
	(1,82)	(3,02)	(0,23;2,56)	(2,31)	(3,11)	(-6,69;4,69)	1,23	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,72			-0,52	(-0,43;2,90)	
			0,0211			0,6511	0,1403	
Unbekannt	139	93	83	85	28	26		
	1,47	1,97	0,58	1,61	2,04	0,62		
	(2,09)	(2,43)	(0,01;1,14)	(2,03)	(2,59)	(-0,37;1,61)	-0,02	
			0,28			0,30	(-0,57;0,53)	
			0,0452			0,2122	0,9487	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,25	2,00	0,60	0,00				
	(2,60)	(2,52)	(-3,48;4,68)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,25			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,7040			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	1,42	2,64	1,67	1,88	4,50	1,00		
	(1,74)	(3,00)	(-0,52;3,86)	(1,96)	(3,54)	(-37,1;39,12)	0,37	
			0,92			0,55	(-2,87;3,61)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1221			0,7952	0,8083	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q7.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

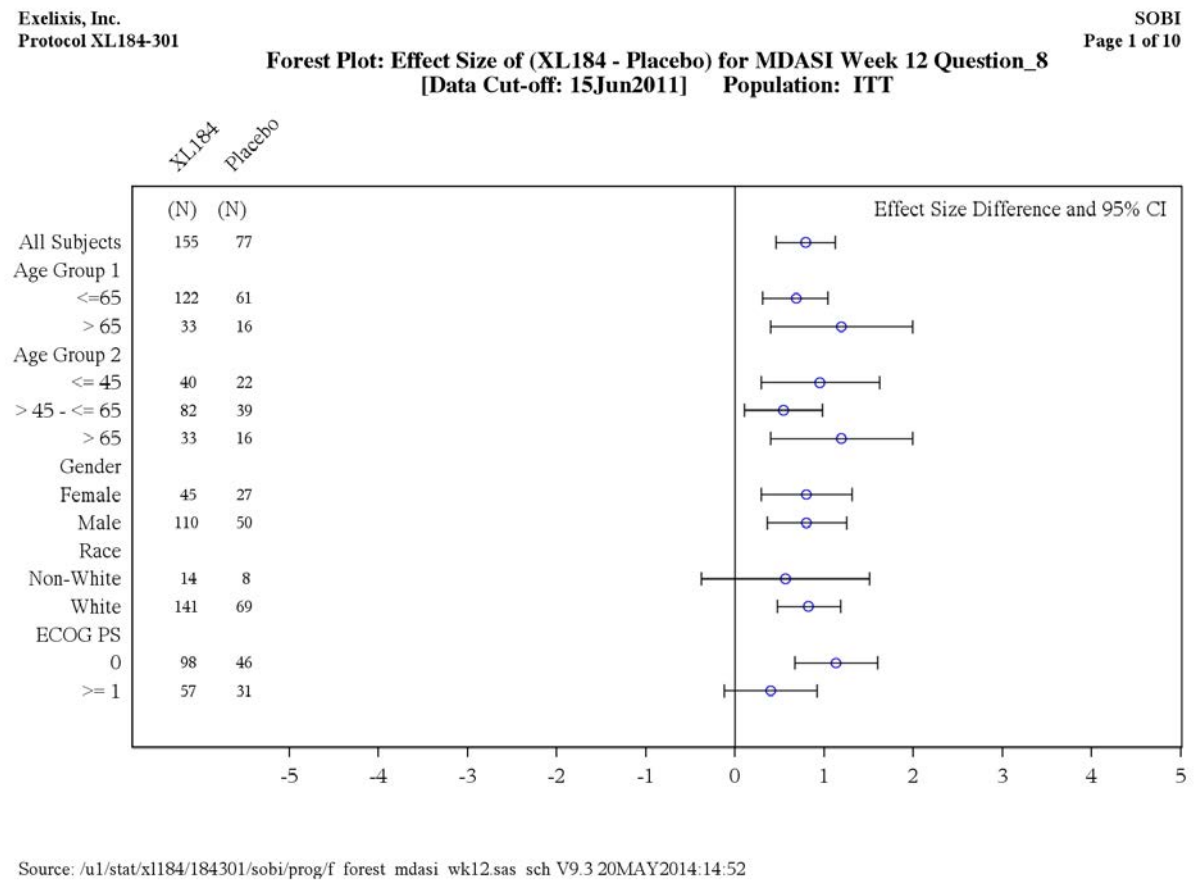


Abbildung 4-90: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

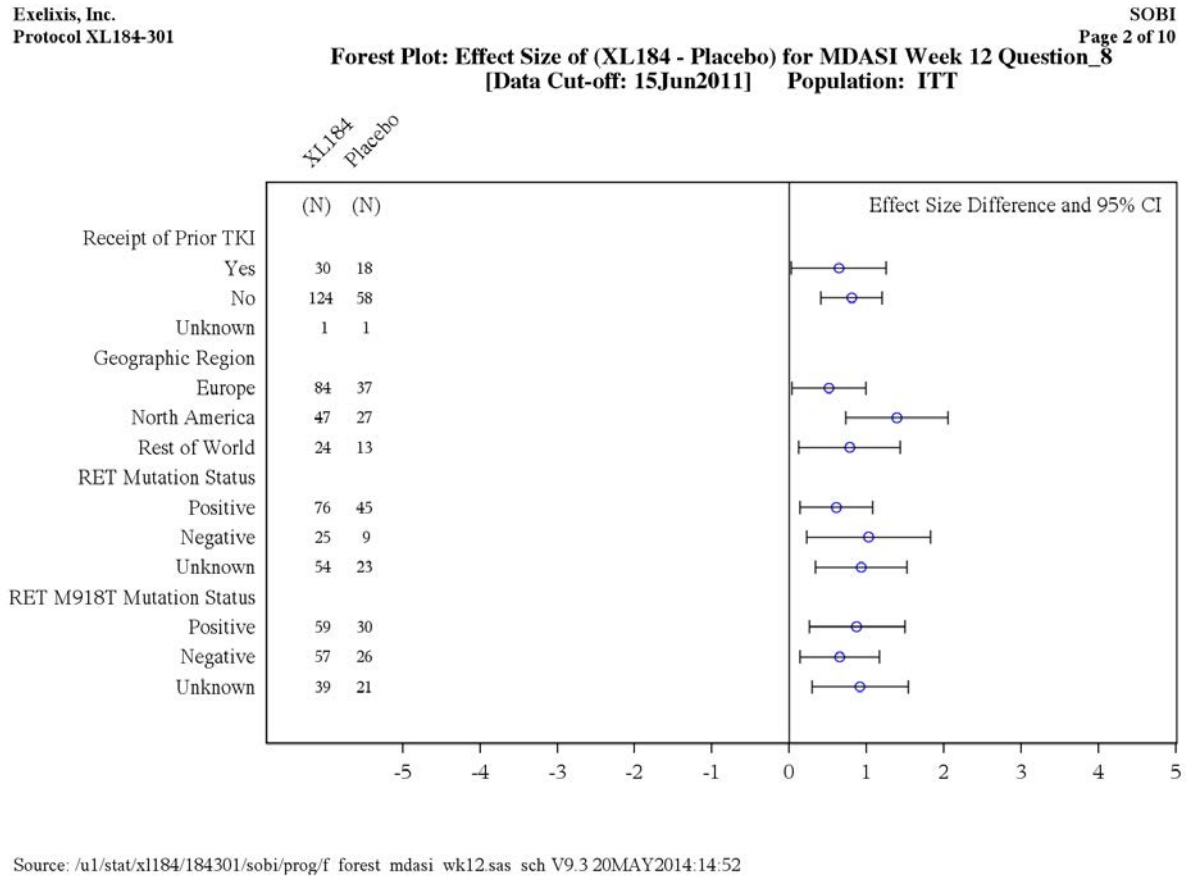


Abbildung 4-91: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

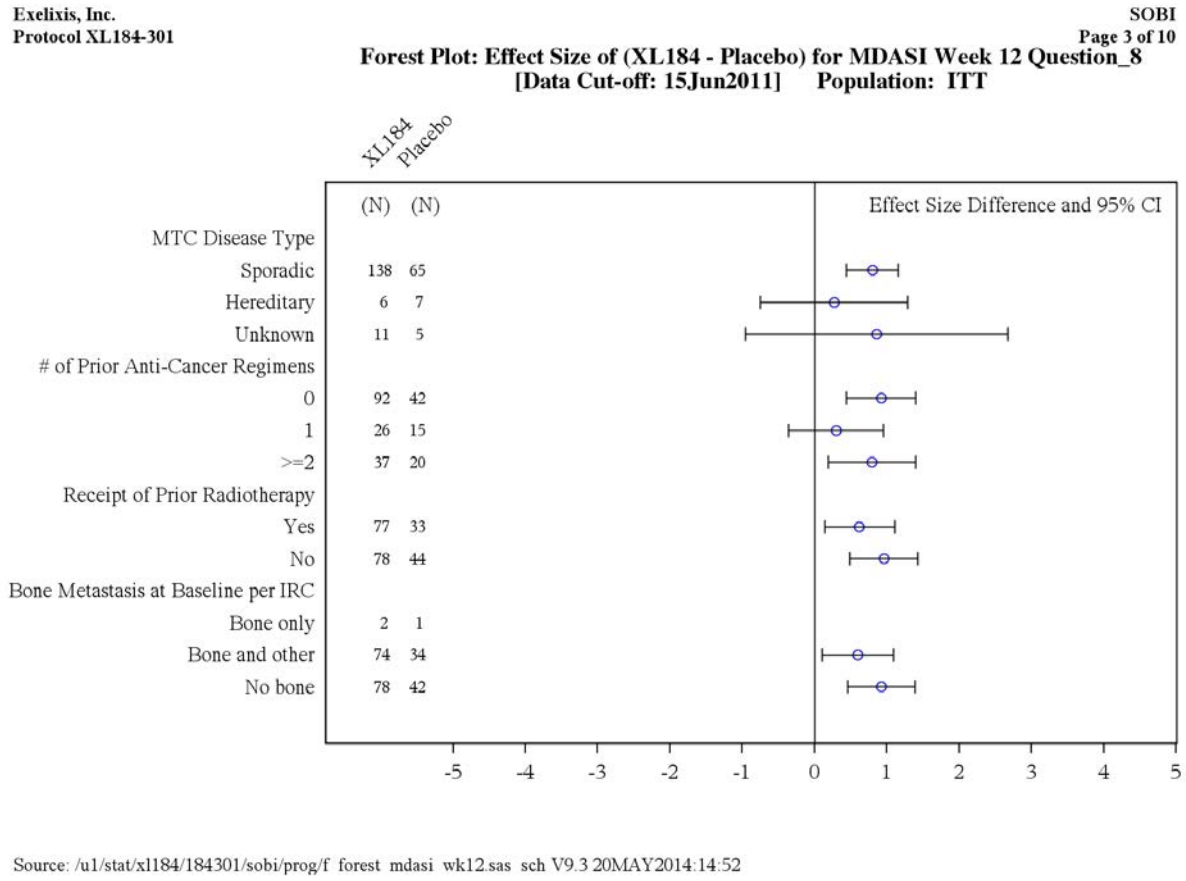


Abbildung 4-92: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

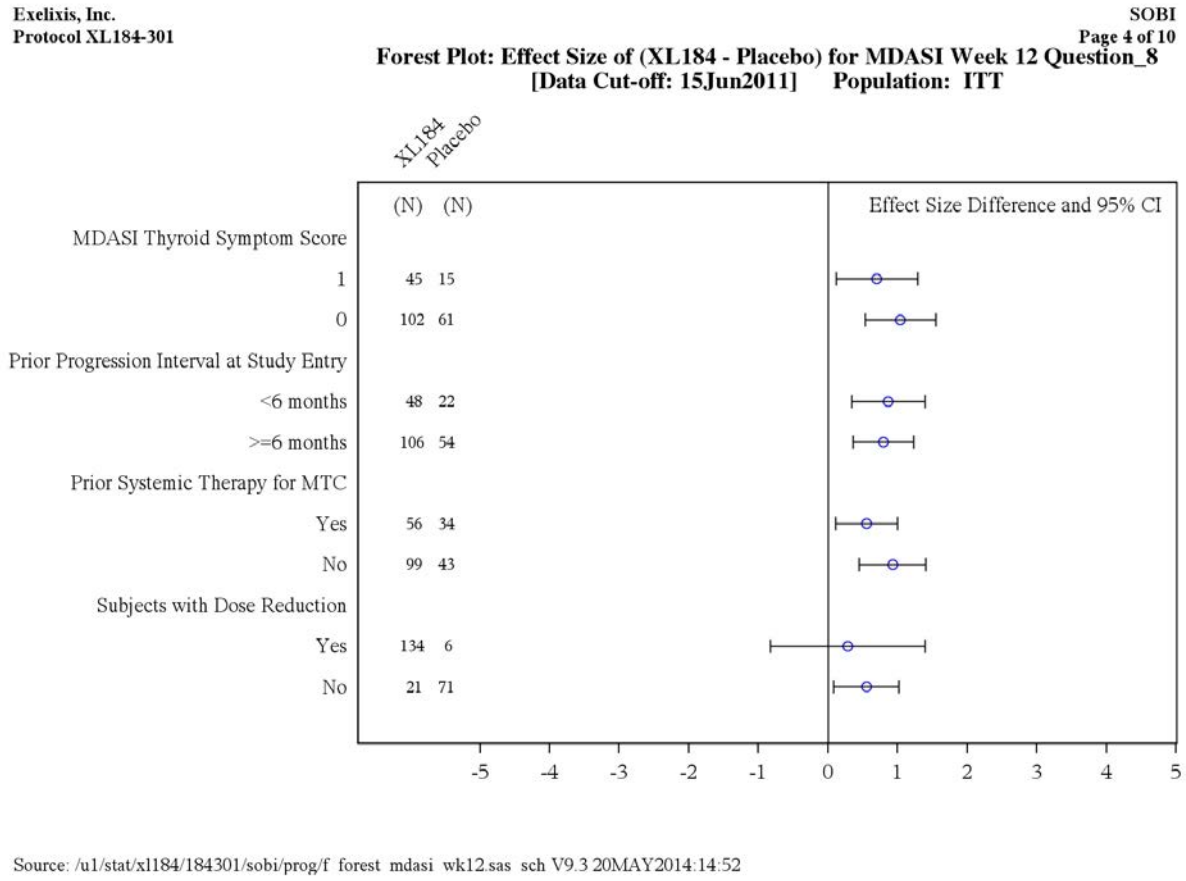


Abbildung 4-93: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

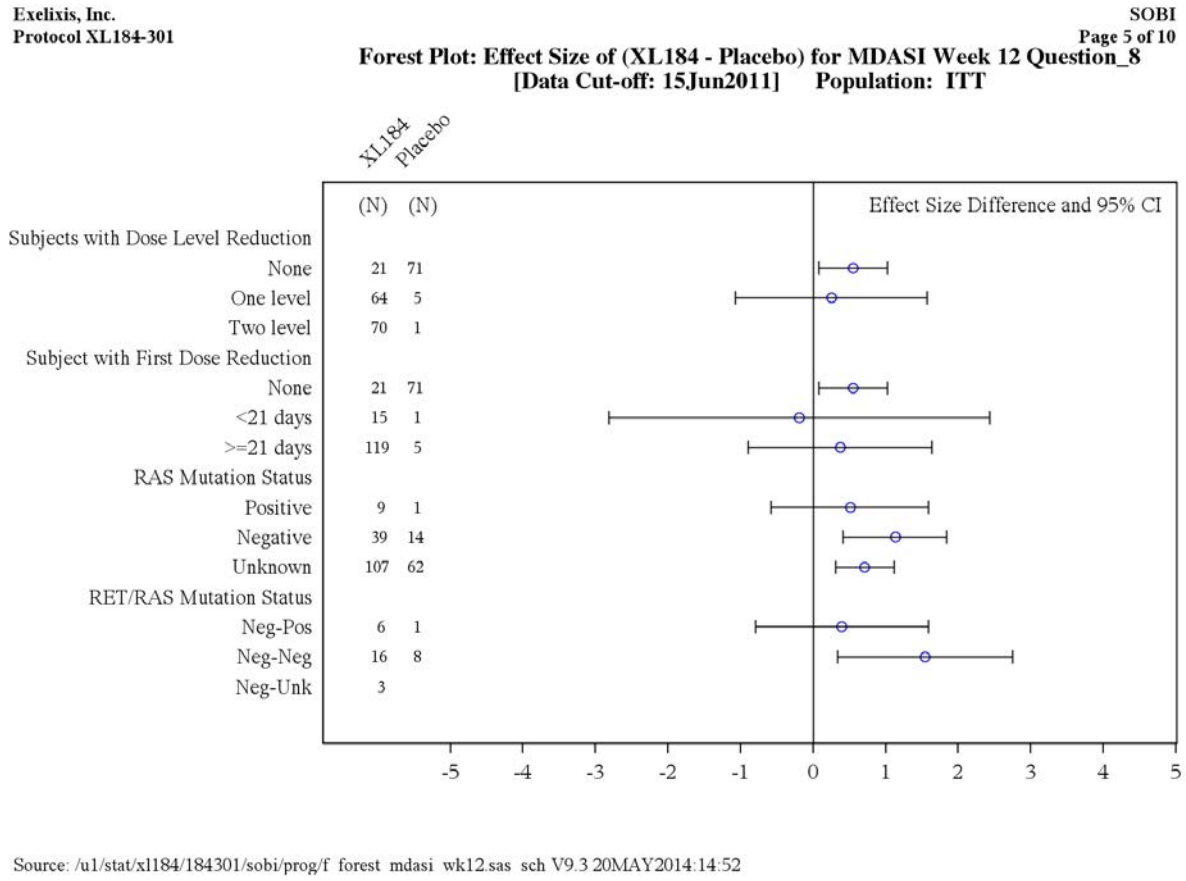


Abbildung 4-94: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-326: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	173	155	99	83	77		
	2,02	4,29	2,45	1,67	1,90	0,34		
	(2,77)	(3,42)	(1,87;3,03)	(2,47)	(2,68)	(-0,15;0,83)	0,79	
			0,92			0,13	(0,46;1,12)	
			<0,0001			0,1722	<,0001	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,1726
≤ 65	155	134	122	80	64	61		
	2,06	4,14	2,29	1,69	1,94	0,49		
	(2,74)	(3,37)	(1,65;2,92)	(2,49)	(2,72)	(-0,04;1,02)	0,68	
			0,86			0,19	(0,31;1,04)	
			<0,0001			0,0695	0,0003	
> 65	40	39	33	19	19	16		
	1,85	4,82	3,06	1,58	1,79	-0,25		
	(2,91)	(3,59)	(1,63;4,49)	(2,43)	(2,62)	(-1,52;1,02)	1,19	
			1,10			-0,09	(0,40;1,99)	
			0,0001			0,6804	0,0040	
Altersgruppe 2								
								0,2910
≤45	48	45	40	30	24	22		
	2,02	4,16	2,28	1,70	1,33	-0,05		
	(2,57)	(3,44)	(1,19;3,36)	(2,20)	(2,18)	(-1,04;0,95)	0,95	
			0,93			-0,02	(0,29;1,62)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0001			0,9249	0,0057	
45 - 65	107	89	82	50	40	39		
	2,08	4,13	2,29	1,68	2,30	0,79		
	(2,83)	(3,35)	(1,50;3,09)	(2,67)	(2,96)	(0,16;1,43)	0,54	
			0,83			0,29	(0,10;0,98)	
			<0,0001			0,0150	0,0173	
> 65	40	39	33	19	19	16		
	1,85	4,82	3,06	1,58	1,79	-0,25		
	(2,91)	(3,59)	(1,63;4,49)	(2,43)	(2,62)	(-1,52;1,02)	1,19	
			1,10			-0,09	(0,40;1,99)	
			0,0001			0,6804	0,0040	
Geschlecht								
								0,6146
Frauen	57	52	45	33	29	27		
	2,58	4,75	2,71	2,21	2,72	0,26		
	(3,38)	(3,52)	(1,63;3,80)	(2,47)	(3,38)	(-0,73;1,25)	0,80	
			0,88			0,08	(0,29;1,31)	
			<0,0001			0,5953	0,0027	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	138	121	110	66	54	50		
	1,79	4,10	2,35	1,39	1,46	0,38		
	(2,46)	(3,37)	(1,65;3,04)	(2,44)	(2,13)	(-0,18;0,94)	0,80	
			0,96			0,16	(0,36;1,25)	
			<0,0001			0,1761	0,0005	
Ethnie								
								0,7752
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	2,67	5,13	2,86	1,55	2,78	1,13		
	(3,54)	(3,36)	(1,08;4,64)	(1,86)	(3,35)	(-1,61;3,86)	0,56	
			0,93			0,36	(-0,38;1,51)	
			0,0042			0,3630	0,2292	
Kaukasisch	174	158	141	88	74	69		
	1,94	4,22	2,41	1,68	1,80	0,25		
	(2,67)	(3,43)	(1,79;3,03)	(2,54)	(2,60)	(-0,23;0,73)	0,82	
			0,92			0,09	(0,47;1,18)	
			<0,0001			0,3088	<,0001	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0980
0	113	105	98	52	49	46		
	1,57	4,15	2,79	1,10	1,35	0,09		
	(2,57)	(3,44)	(2,07;3,50)	(1,89)	(2,46)	(-0,47;0,64)	1,13	
			1,17			0,04	(0,67;1,60)	
			<0,0001			0,7541	<,0001	
>=1	82	68	57	47	34	31		
	2,65	4,51	1,88	2,30	2,71	0,71		
	(2,93)	(3,41)	(0,87;2,88)	(2,87)	(2,81)	(-0,20;1,62)	0,40	
			0,65			0,24	(-0,12;0,92)	
			0,0004			0,1234	0,1269	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,7913
Ja	36	37	30	23	18	18		
	2,53	4,03	1,47	1,65	1,28	-0,39		
	(3,33)	(3,65)	(0,20;2,74)	(2,12)	(2,87)	(-1,43;0,65)	0,64	
			0,50			-0,13	(0,02;1,25)	
			0,0251			0,4408	0,0426	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	156	134	124	75	64	58		
	1,86	4,32	2,66	1,67	2,06	0,55		
	(2,63)	(3,36)	(2,01;3,32)	(2,59)	(2,64)	(-0,01;1,12)	0,81	
			1,02			0,21	(0,41;1,20)	
			<0,0001			0,0560	<,0001	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	4,33	7,50	6,00	2,00	3,00	1,00		
	(0,58)	(3,54)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,2553
Europa	112	93	84	53	40	37		
	2,07	4,29	2,17	1,98	2,75	0,73		
	(2,91)	(3,47)	(1,32;3,01)	(2,69)	(3,10)	(-0,03;1,49)	0,51	
			0,76			0,26	(0,03;0,99)	
			<0,0001			0,0595	0,0392	
Nordamerika	57	56	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,65	4,05	2,85	1,19	0,97	-0,26		
	(2,35)	(3,42)	(1,80;3,91)	(2,01)	(1,90)	(-0,97;0,45)	1,39	
			1,28			-0,12	(0,73;2,05)	
			<0,0001			0,4581	<,0001	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	2,62	4,88	2,67	1,53	1,43	0,46		
	(3,01)	(3,31)	(1,48;3,85)	(2,50)	(2,06)	(-0,95;1,87)	0,78	
			0,94			0,16	(0,12;1,43)	
			0,0001			0,4890	0,0212	
RET-Mutationsstatus								
								0,5967
Positiv	96	85	76	57	48	45		
	1,78	3,44	1,92	1,61	1,71	0,29		
	(2,81)	(3,31)	(1,02;2,82)	(2,47)	(2,78)	(-0,37;0,95)	0,61	
			0,71			0,11	(0,14;1,08)	
			<0,0001			0,3835	0,0118	
Negativ	30	28	25	10	9	9		
	2,37	5,04	2,96	1,40	1,11	0,33		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,61)	(3,25)	(1,79;4,13)	(2,46)	(1,05)	(-0,94;1,61)	1,02	
			1,15			0,13	(0,22;1,82)	
			<0,0001			0,5632	0,0138	
Unbekannt	69	60	54	32	26	23		
	2,20	5,17	2,96	1,84	2,54	0,43		
	(2,79)	(3,41)	(2,00;3,93)	(2,53)	(2,82)	(-0,56;1,43)	0,93	
			1,09			0,16	(0,34;1,52)	
			<0,0001			0,3730	0,0023	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7897
Positiv	74	65	59	41	33	30		
	1,51	3,48	2,27	1,49	1,24	0,00		
	(2,69)	(3,23)	(1,21;3,33)	(2,44)	(2,06)	(-0,87;0,87)	0,87	
			0,87			0,00	(0,26;1,49)	
			<0,0001			1,0000	0,0058	
Negativ	68	62	57	29	27	26		
	2,59	4,39	2,04	1,31	1,33	0,31		
	(2,87)	(3,39)	(1,16;2,91)	(2,09)	(2,51)	(-0,34;0,95)	0,65	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,76			0,12	(0,14;1,16)	
			<0,0001			0,3345	0,0134	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	2,00	5,33	3,33	2,28	3,52	0,86		
	(2,66)	(3,51)	(2,23;4,43)	(2,80)	(3,06)	(-0,27;1,98)	0,91	
			1,23			0,32	(0,29;1,54)	
			<0,0001			0,1283	0,0047	
MTC-Form								
								0,7252
Sporadisch	170	154	138	83	71	65		
	2,06	4,32	2,47	1,63	1,72	0,29		
	(2,84)	(3,41)	(1,85;3,09)	(2,47)	(2,44)	(-0,25;0,83)	0,80	
			0,91			0,11	(0,44;1,16)	
			<0,0001			0,2816	<,0001	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	2,20	3,86	0,83	2,71	2,86	0,14		
	(2,35)	(3,63)	(-0,71;2,38)	(2,81)	(3,93)	(-2,21;2,50)	0,27	
			0,33			0,06	(-0,75;1,29)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,2242			0,8868	0,5710	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	1,40	4,25	3,09	1,22	3,20	1,20		
	(2,23)	(3,77)	(0,40;5,79)	(2,17)	(3,96)	(-0,42;2,82)	0,86	
			1,40			0,54	(-0,96;2,67)	
			0,0286			0,1087	0,3283	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3779
0	116	100	92	53	47	42		
	1,86	4,53	2,83	1,43	1,83	0,40		
	(2,72)	(3,33)	(2,03;3,63)	(2,40)	(2,47)	(-0,29;1,10)	0,92	
			1,08			0,15	(0,44;1,40)	
			<0,0001			0,2488	0,0002	
1	32	30	26	18	15	15		
	2,38	3,73	1,23	1,89	2,53	0,47		
	(2,87)	(3,29)	(0,09;2,37)	(1,94)	(3,34)	(-0,68;1,61)	0,30	
			0,48			0,18	(-0,36;0,95)	
			0,0352			0,3963	0,3655	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	28	21	20		
	2,17	4,14	2,38	1,96	1,62	0,10		
	(2,85)	(3,73)	(1,20;3,56)	(2,90)	(2,69)	(-0,88;1,08)	0,79	
			0,83			0,03	(0,19;1,40)	
			0,0002			0,8336	0,0108	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,3410
Ja	97	86	77	46	37	33		
	2,04	3,85	2,04	2,22	2,27	0,36		
	(2,62)	(3,28)	(1,27;2,80)	(2,81)	(2,86)	(-0,52;1,25)	0,62	
			0,76			0,14	(0,14;1,11)	
			<0,0001			0,4092	0,0117	
Nein	98	87	78	53	46	44		
	2,00	4,74	2,86	1,19	1,61	0,32		
	(2,93)	(3,52)	(1,98;3,74)	(2,03)	(2,52)	(-0,25;0,89)	0,96	
			1,08			0,12	(0,49;1,43)	
			<0,0001			0,2671	<,0001	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,6064
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,00	7,50	4,50	5,00	6,00	1,00		
	(2,83)	(3,54)	(-1,85;10,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,0704			n. b.	0,1544	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	81	74	44	38	34		
	2,06	4,05	2,26	1,91	2,11	0,65		
	(2,68)	(3,41)	(1,43;3,09)	(2,73)	(2,82)	(-0,18;1,47)	0,60	
			0,84			0,24	(0,10;1,09)	
			<0,0001			0,1213	0,0187	
Keine Knochenmetastasen	94	89	78	54	44	42		
	1,98	4,43	2,54	1,41	1,64	0,07		
	(2,90)	(3,44)	(1,69;3,39)	(2,21)	(2,53)	(-0,54;0,68)	0,92	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,95			0,03	(0,46;1,39)	
			<0,0001			0,8152	0,0001	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8487
Hoch	56	46	45	21	15	15		
	3,55	5,02	1,98	4,43	3,27	-0,33		
	(3,28)	(3,68)	(0,97;2,98)	(3,34)	(3,35)	(-1,91;1,24)	0,70	
			0,60			-0,10	(0,12;1,29)	
			0,0003			0,6570	0,0197	
Niedrig	127	103	102	77	61	61		
	1,39	3,78	2,63	0,92	1,54	0,52		
	(2,29)	(3,21)	(1,89;3,37)	(1,49)	(2,34)	(0,03;1,02)	1,04	
			1,30			0,26	(0,53;1,55)	
			<0,0001			0,0394	<,0001	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6107
<6 Monate	66	53	48	29	24	22		
	2,32	4,25	2,63	1,90	2,04	0,09		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,01)	(3,25)	(1,68;3,57)	(2,76)	(3,22)	(-0,94;1,12)	0,86	
			0,89			0,03	(0,34;1,39)	
			<0,0001			0,8564	0,0017	
≥ 6 Monate	127	119	106	69	58	54		
	1,87	4,35	2,40	1,59	1,81	0,37		
	(2,65)	(3,50)	(1,66;3,14)	(2,36)	(2,46)	(-0,19;0,93)	0,79	
			0,94			0,15	(0,36;1,23)	
			<0,0001			0,1899	0,0004	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,3072
Ja	71	65	56	44	35	34		
	2,30	3,85	1,80	1,82	2,06	0,29		
	(2,90)	(3,56)	(0,95;2,66)	(2,42)	(2,99)	(-0,43;1,02)	0,55	
			0,66			0,11	(0,11;1,00)	
			<0,0001			0,4160	0,0158	
Nein	124	108	99	55	48	43		
	1,86	4,56	2,82	1,55	1,79	0,37		
	(2,70)	(3,32)	(2,05;3,59)	(2,52)	(2,46)	(-0,31;1,06)	0,93	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			1,07			0,14	(0,45;1,40)	
			<0,0001			0,2792	0,0002	
RAS Mutationsstatus								
								0,7089
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	3,09	4,27	1,78	3,50	0,00	0,00		
	(3,33)	(3,07)	(0,58;2,98)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,51	
			0,51			0,00	(-0,58;1,59)	
			0,0092			n. b.	0,3122	
Negativ	45	44	39	14	15	14		
	2,18	5,41	3,26	1,14	1,53	0,43		
	(2,70)	(3,41)	(2,23;4,28)	(1,70)	(2,26)	(-0,63;1,48)	1,13	
			1,30			0,17	(0,41;1,84)	
			<0,0001			0,3962	0,0027	
Unbekannt	139	118	107	83	67	62		
	1,88	3,88	2,21	1,71	2,01	0,32		
	(2,75)	(3,39)	(1,47;2,96)	(2,53)	(2,78)	(-0,25;0,89)	0,71	
			0,83			0,12	(0,31;1,11)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,2624	0,0006	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,5652
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,63	3,38	1,50	3,50	0,00	0,00		
	(3,62)	(2,67)	(-0,22;3,22)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,39	
			0,39			0,00	(-0,80;1,59)	
			0,0756			n. b.	0,4366	
Neg-Neg	19	17	16	8	8	8		
	2,00	5,59	3,63	0,88	1,25	0,38		
	(2,26)	(3,52)	(1,92;5,33)	(1,64)	(1,04)	(-1,10;1,85)	1,54	
			1,72			0,18	(0,34;2,75)	
			0,0004			0,5674	0,0144	
Neg-Unb	3 4,00 (1,00)	3 6,33 (1,53)	3 2,33 (-1,46;6,13) n. b. 0,1181	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q8.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

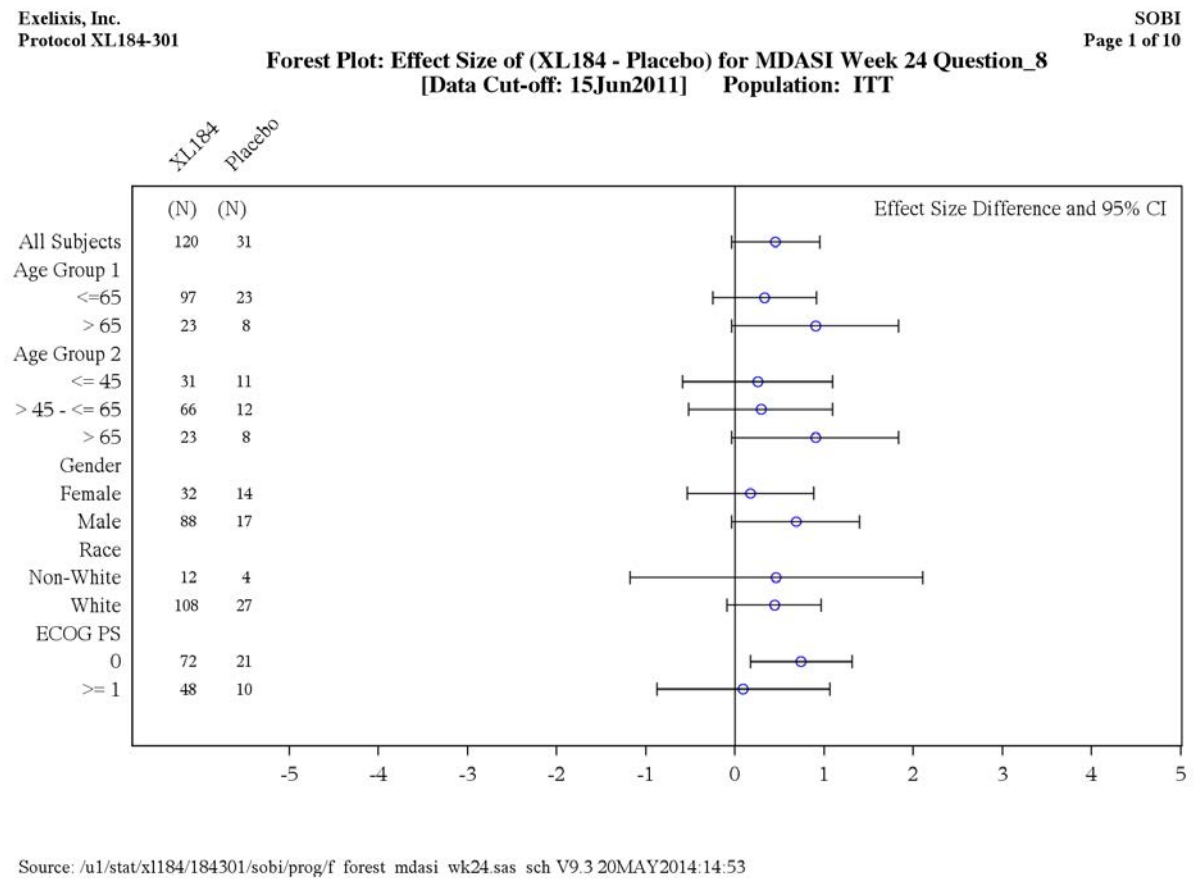


Abbildung 4-95: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

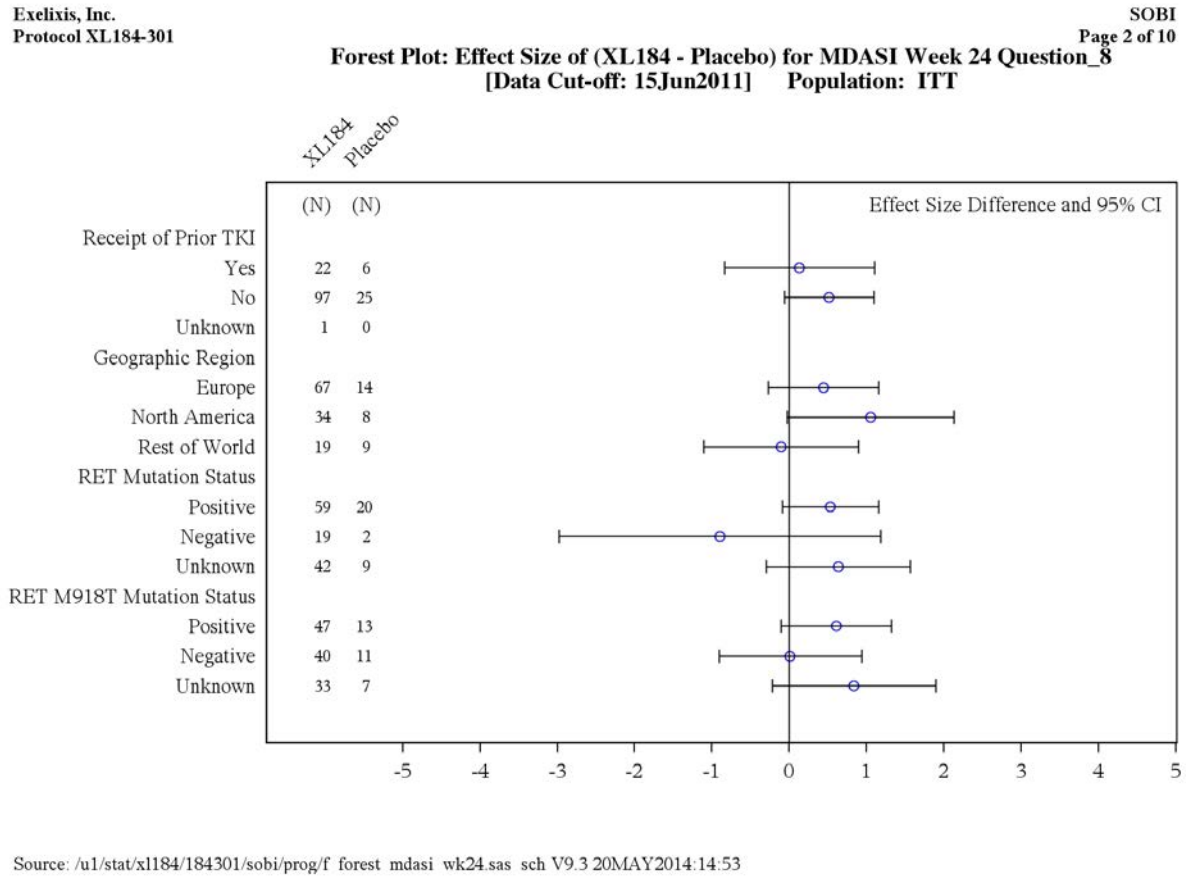


Abbildung 4-96: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

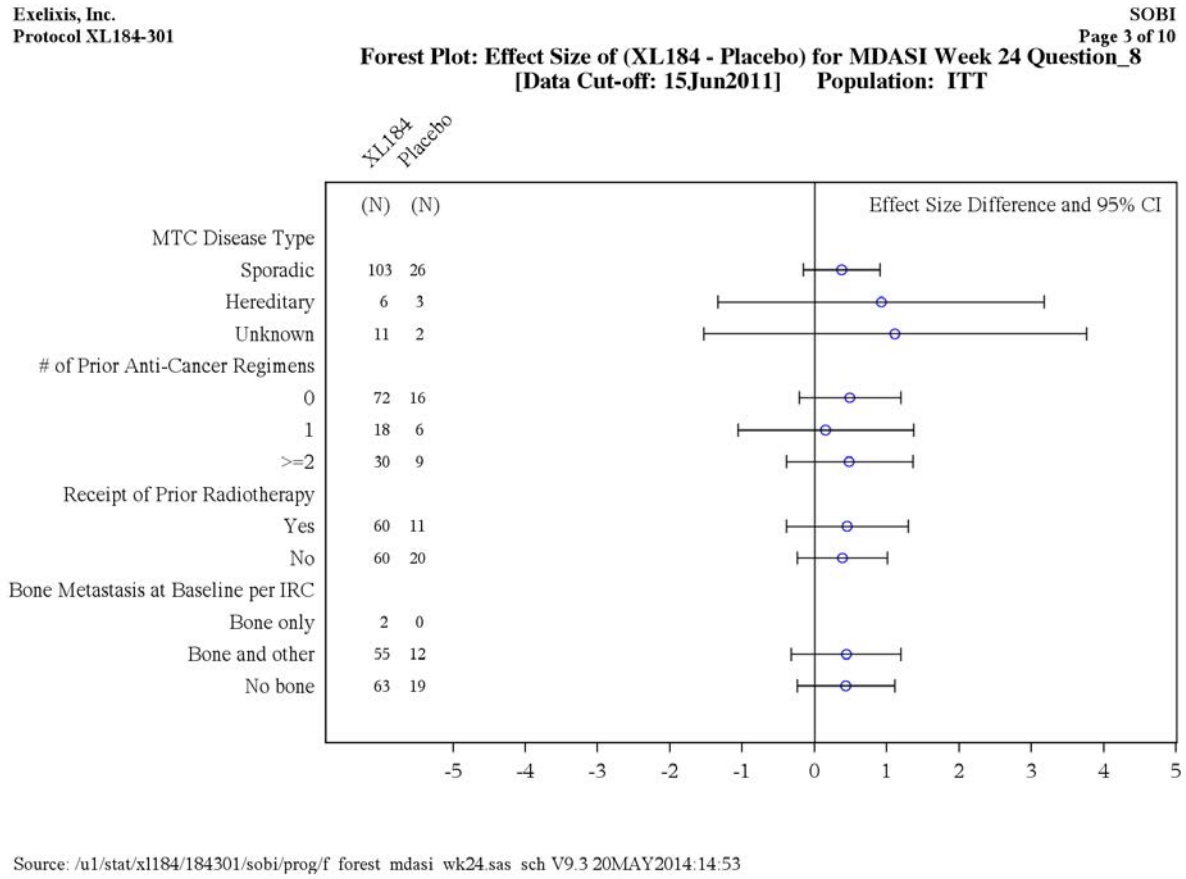


Abbildung 4-97: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

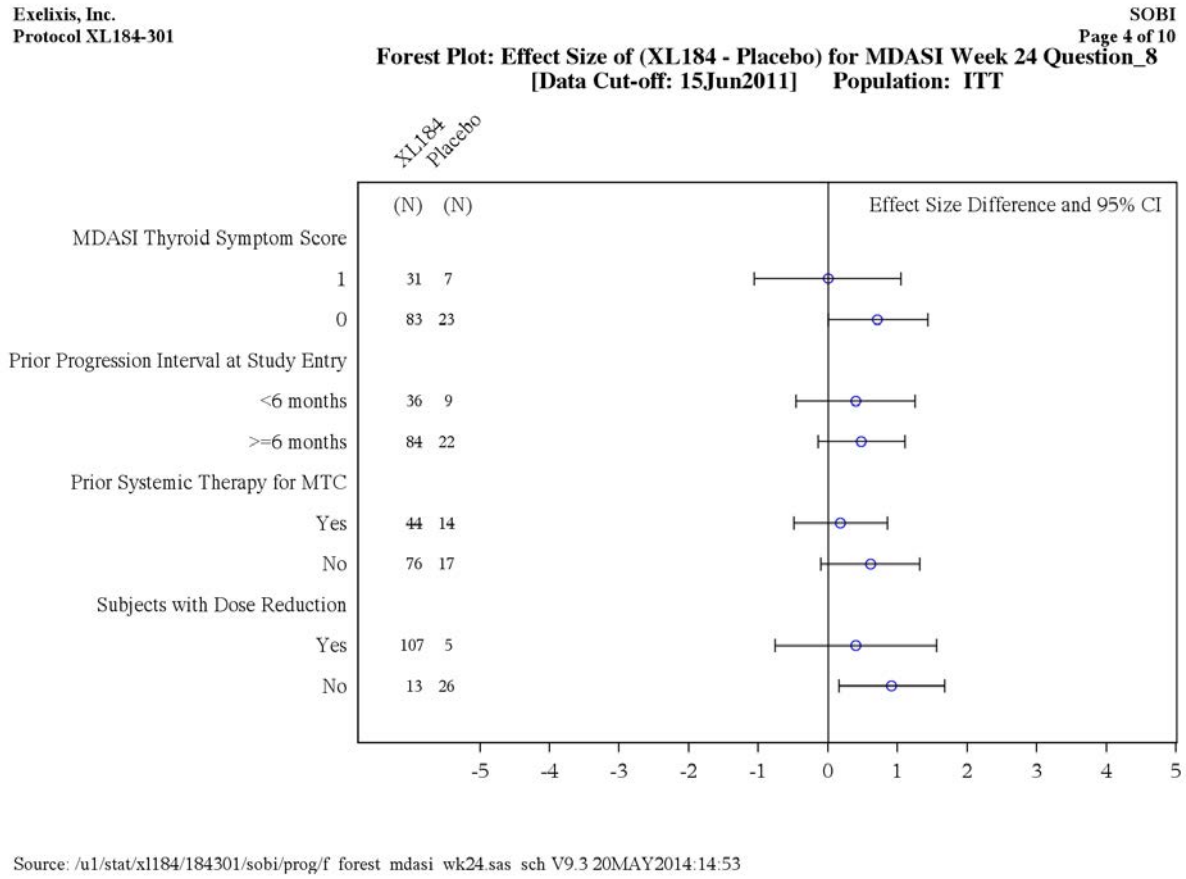


Abbildung 4-98: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

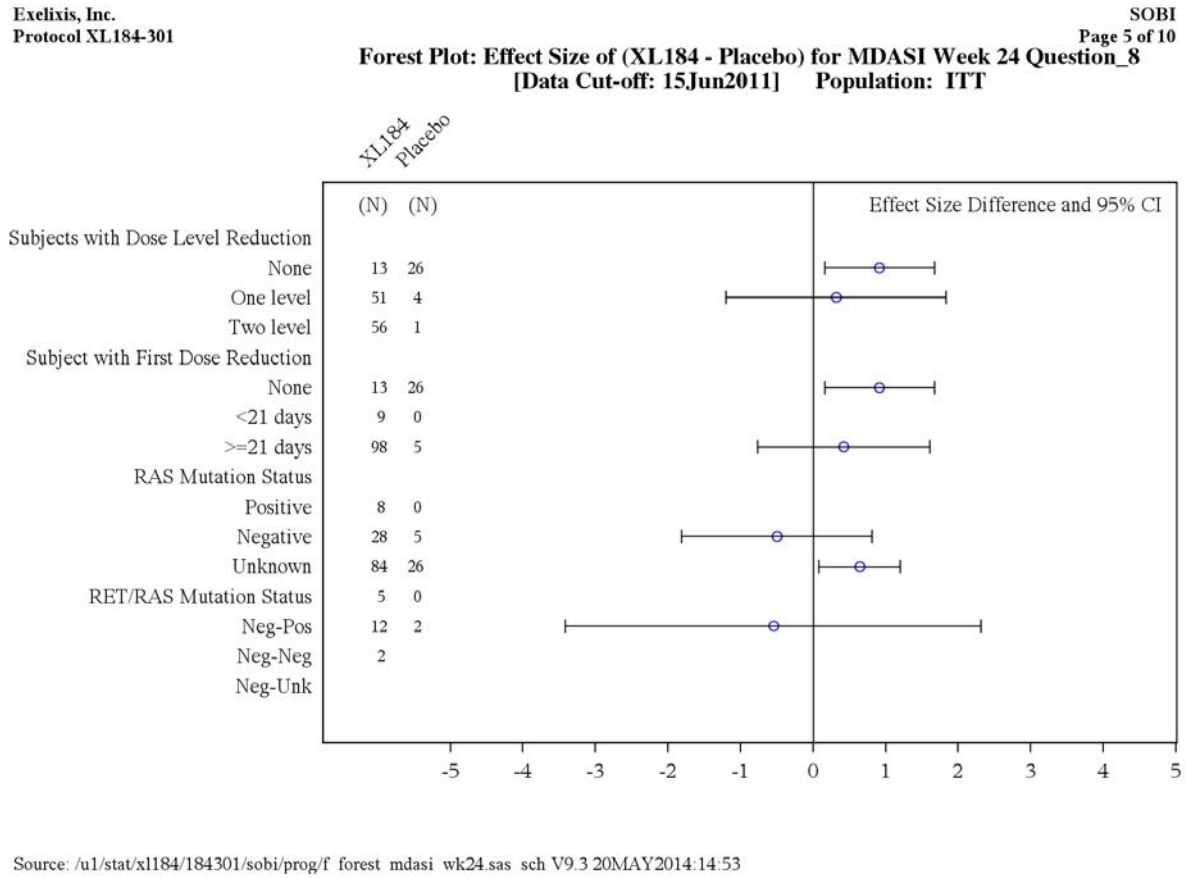


Abbildung 4-99: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q8_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-327: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Appetitlosigkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	136	120	99	33	31		
	2,02	3,25	1,63	1,67	1,73	0,42		
	(2,77)	(3,10)	(0,99;2,26)	(2,47)	(2,63)	(-0,43;1,27)	0,45	
			0,61			0,16	(-0,04;0,95)	
			<0,0001			0,3224	0,0738	
Altersgruppe 1								
								0,3038
<= 65	155	109	97	80	24	23		
	2,06	3,29	1,39	1,69	1,71	0,52		
	(2,74)	(3,04)	(0,67;2,11)	(2,49)	(2,49)	(-0,48;1,52)	0,33	
			0,52			0,20	(-0,25;0,91)	
			0,0002			0,2911	0,2677	
> 65	40	27	23	19	9	8		
	1,85	3,07	2,61	1,58	1,78	0,13		
	(2,91)	(3,37)	(1,19;4,02)	(2,43)	(3,11)	(-1,94;2,19)	0,90	
			0,94			0,05	(-0,04;1,83)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0009			0,8904	0,0605	
Altersgruppe 2								
								0,5271
<=45	48	36	31	30	12	11		
	2,02	3,08	0,71	1,70	1,25	0,09		
	(2,57)	(2,81)	(-0,44;1,85)	(2,20)	(1,96)	(-1,27;1,45)	0,25	
			0,29			0,04	(-0,59;1,09)	
			0,2154			0,8845	0,5448	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,08	3,40	1,71	1,68	2,17	0,92		
	(2,83)	(3,17)	(0,79;2,63)	(2,67)	(2,95)	(-0,72;2,55)	0,29	
			0,62			0,33	(-0,52;1,09)	
			0,0004			0,2432	0,4825	
> 65	40	27	23	19	9	8		
	1,85	3,07	2,61	1,58	1,78	0,13		
	(2,91)	(3,37)	(1,19;4,02)	(2,43)	(3,11)	(-1,94;2,19)	0,90	
			0,94			0,05	(-0,04;1,83)	
			0,0009			0,8904	0,0605	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Geschlecht								
								0,4131
Frauen	57	39	32	33	14	14		
	2,58	3,21	1,38	2,21	2,36	0,86		
	(3,38)	(3,24)	(0,09;2,66)	(2,47)	(3,08)	(-0,80;2,52)	0,17	
			0,45			0,28	(-0,54;0,88)	
			0,0372			0,2854	0,6351	
Männer	138	97	88	66	19	17		
	1,79	3,27	1,72	1,39	1,26	0,06		
	(2,46)	(3,06)	(0,97;2,46)	(2,44)	(2,21)	(-0,84;0,96)	0,68	
			0,70			0,02	(-0,04;1,39)	
			<0,0001			0,8914	0,0623	
Ethnie								
								0,8962
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,67	2,77	0,92	1,55	0,80	-0,50		
	(3,54)	(2,83)	(-1,98;3,82)	(1,86)	(0,84)	(-2,55;1,55)	0,46	
			0,30			-0,16	(-1,18;2,10)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,5008			0,4950	0,5579	
Kaukasisch	174	123	108	88	28	27		
	1,94	3,30	1,70	1,68	1,89	0,56		
	(2,67)	(3,13)	(1,05;2,36)	(2,54)	(2,81)	(-0,40;1,51)	0,44	
			0,65			0,21	(-0,09;0,96)	
			<0,0001			0,2443	0,1025	
ECOG-PS								
								0,2916
0	113	79	72	52	21	21		
	1,57	3,03	2,00	1,10	1,52	0,24		
	(2,57)	(3,18)	(1,30;2,70)	(1,89)	(2,56)	(-0,54;1,01)	0,74	
			0,84			0,10	(0,17;1,31)	
			<0,0001			0,5283	0,0118	
≥1	82	57	48	47	12	10		
	2,65	3,56	1,06	2,30	2,08	0,80		
	(2,93)	(2,98)	(-0,15;2,28)	(2,87)	(2,81)	(-1,60;3,20)	0,09	
			0,37			0,28	(-0,88;1,06)	
			0,0847			0,4707	0,8531	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,5694
Ja	36	28	22	23	6	6		
	2,53	3,43	0,55	1,65	0,50	0,17		
	(3,33)	(3,02)	(-0,92;2,01)	(2,12)	(1,22)	(-0,87;1,20)	0,13	
			0,19			0,06	(-0,84;1,10)	
			0,4476			0,6952	0,7863	
Nein	156	107	97	75	27	25		
	1,86	3,14	1,82	1,67	2,00	0,48		
	(2,63)	(3,08)	(1,11;2,54)	(2,59)	(2,79)	(-0,57;1,53)	0,51	
			0,70			0,18	(-0,06;1,09)	
			<0,0001			0,3563	0,0777	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	4,33	10,00	6,00	2,00				
	(0,58)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,3631
Europa	112	75	67	53	15	14		
	2,07	3,13	1,46	1,98	1,93	0,21		
	(2,91)	(3,19)	(0,57;2,35)	(2,69)	(2,12)	(-0,90;1,33)	0,44	
			0,52			0,08	(-0,27;1,15)	
			0,0017			0,6844	0,2191	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,65	3,74	2,47	1,19	1,00	0,13		
	(2,35)	(3,06)	(1,34;3,60)	(2,01)	(3,00)	(-1,32;1,57)	1,05	
			1,11			0,06	(-0,03;2,13)	
			<0,0001			0,8436	0,0558	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,62	2,63	0,68	1,53	2,11	1,00		
	(3,01)	(2,81)	(-0,98;2,35)	(2,50)	(3,14)	(-1,55;3,55)	-0,11	
			0,24			0,35	(-1,11;0,89)	
			0,3986			0,3921	0,8207	
RET-Mutationsstatus								
								0,3268

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Positiv	96	68	59	57	21	20		
	1,78	3,18	1,86	1,61	1,62	0,45		
	(2,81)	(3,12)	(0,92;2,81)	(2,47)	(2,54)	(-0,27;1,17)	0,53	
			0,69			0,17	(-0,09;1,15)	
			0,0002			0,2063	0,0947	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,37	3,17	1,68	1,40	4,00	4,00		
	(2,61)	(2,93)	(0,11;3,26)	(2,46)	(5,66)	(-46,8;54,82)	-0,90	
			0,65			1,56	(-2,98;1,18)	
			0,0374			0,5000	0,3757	
Unbekannt	69	45	42	32	10	9		
	2,20	3,40	1,26	1,84	1,50	-0,44		
	(2,79)	(3,21)	(0,15;2,38)	(2,53)	(2,32)	(-2,41;1,52)	0,63	
			0,46			-0,16	(-0,30;1,56)	
			0,0274			0,6159	0,1818	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4122
Positiv	74	53	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,51	2,91	2,19	1,49	1,50	0,62		
	(2,69)	(2,88)	(1,24;3,15)	(2,44)	(2,44)	(-0,33;1,56)	0,61	
			0,84			0,24	(-0,11;1,32)	
			<0,0001			0,1795	0,0966	
Negativ	68	45	40	29	12	11		
	2,59	3,24	0,68	1,31	1,17	0,64		
	(2,87)	(3,10)	(-0,54;1,89)	(2,09)	(2,33)	(-1,22;2,50)	0,01	
			0,25			0,24	(-0,91;0,94)	
			0,2663			0,4632	0,9750	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,00	3,74	1,97	2,28	3,14	-0,29		
	(2,66)	(3,41)	(0,74;3,20)	(2,80)	(3,29)	(-2,99;2,42)	0,83	
			0,73			-0,11	(-0,22;1,89)	
			0,0026			0,8049	0,1180	
MTC-Form								
								0,7668
Sporadisch	170	116	103	83	28	26		
	2,06	3,22	1,62	1,63	1,57	0,62		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,84)	(3,01)	(0,93;2,31)	(2,47)	(2,57)	(-0,35;1,58)	0,37	
			0,59			0,23	(-0,16;0,90)	
			<0,0001			0,2001	0,1735	
Hereditär	10	8	6	7	3	3		
	2,20	4,50	2,00	2,71	3,33	-0,33		
	(2,35)	(4,11)	(-2,14;6,14)	(2,81)	(4,04)	(-4,13;3,46)	0,92	
			0,79			-0,13	(-1,34;3,18)	
			0,2699			0,7418	0,3689	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	1,40	2,67	1,45	1,22	1,50	-1,00		
	(2,23)	(3,28)	(-0,90;3,81)	(2,17)	(0,71)	(-26,4;24,41)	1,11	
			0,66			-0,45	(-1,53;3,76)	
			0,1985			0,7048	0,3742	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,8615
0	116	81	72	53	18	16		
	1,86	3,23	1,79	1,43	1,72	0,50		
	(2,72)	(2,98)	(0,98;2,61)	(2,40)	(2,72)	(-0,96;1,96)	0,49	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,68			0,19	(-0,21;1,19)	
			<0,0001			0,4755	0,1672	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,38	2,33	0,06	1,89	1,17	-0,33		
	(2,87)	(2,50)	(-1,68;1,79)	(1,94)	(1,33)	(-2,40;1,73)	0,15	
			0,02			-0,13	(-1,06;1,37)	
			0,9469			0,6952	0,7994	
>=2	47	34	30	28	9	9		
	2,17	3,85	2,17	1,96	2,11	0,78		
	(2,85)	(3,63)	(0,84;3,49)	(2,90)	(3,22)	(-0,60;2,15)	0,48	
			0,76			0,27	(-0,39;1,36)	
			0,0023			0,2280	0,2686	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,8864
Ja	97	68	60	46	13	11		
	2,04	3,43	2,03	2,22	2,08	0,82		
	(2,62)	(3,31)	(1,10;2,96)	(2,81)	(2,96)	(-0,82;2,46)	0,45	
			0,76			0,30	(-0,39;1,30)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,2925	0,2873	
Nein	98	68	60	53	20	20		
	2,00	3,07	1,22	1,19	1,50	0,20		
	(2,93)	(2,89)	(0,33;2,11)	(2,03)	(2,44)	(-0,87;1,27)	0,38	
			0,46			0,08	(-0,24;1,01)	
			0,0082			0,6998	0,2224	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,9885
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,00	5,50	2,50	5,00				
	(2,83)	(0,71)	(-29,3;34,27)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	44	13	12		
	2,06	3,02	1,76	1,91	1,69	0,58		
	(2,68)	(3,04)	(0,84;2,68)	(2,73)	(2,46)	(-0,58;1,75)	0,44	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,65			0,22	(-0,32;1,19)	
			0,0003			0,2936	0,2503	
Keine Knochenmetastasen	94	72	63	54	20	19		
	1,98	3,39	1,48	1,41	1,75	0,32		
	(2,90)	(3,18)	(0,55;2,40)	(2,21)	(2,79)	(-0,95;1,58)	0,43	
			0,55			0,12	(-0,24;1,11)	
			0,0023			0,6065	0,2057	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3731
Hoch	56	32	31	21	7	7		
	3,55	4,38	1,42	4,43	4,29	1,43		
	(3,28)	(3,58)	(-0,09;2,93)	(3,34)	(3,50)	(-2,27;5,12)	-0,00	
			0,43			0,43	(-1,06;1,05)	
			0,0647			0,3805	0,9957	
Niedrig	127	83	83	77	23	23		
	1,39	2,73	1,61	0,92	1,13	0,17		
	(2,29)	(2,80)	(0,88;2,35)	(1,49)	(1,98)	(-0,51;0,86)	0,71	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,80			0,09	(-0,00;1,43)	
			<0,0001			0,6041	0,0505	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,9692
<6 Monate	66	41	36	29	10	9		
	2,32	3,24	1,50	1,90	2,30	0,33		
	(3,01)	(2,89)	(0,31;2,69)	(2,76)	(3,09)	(-1,51;2,18)	0,40	
			0,51			0,11	(-0,46;1,25)	
			0,0150			0,6876	0,3535	
≥ 6 Monate	127	95	84	69	23	22		
	1,87	3,25	1,68	1,59	1,48	0,45		
	(2,65)	(3,20)	(0,91;2,45)	(2,36)	(2,43)	(-0,59;1,49)	0,48	
			0,66			0,18	(-0,14;1,10)	
			<0,0001			0,3735	0,1299	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4117
Ja	71	50	44	44	14	14		
	2,30	3,02	0,93	1,82	1,86	0,43		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,90)	(3,05)	(-0,05;1,91)	(2,42)	(2,66)	(-0,67;1,53)	0,18	
			0,34			0,16	(-0,49;0,85)	
			0,0618			0,4163	0,5831	
Nein	124	86	76	55	19	17		
	1,86	3,38	2,03	1,55	1,63	0,41		
	(2,70)	(3,14)	(1,19;2,86)	(2,52)	(2,67)	(-0,96;1,78)	0,61	
			0,77			0,16	(-0,10;1,32)	
			<0,0001			0,5340	0,0894	
RAS Mutationsstatus								
								0,0968
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,09	3,80	1,50	3,50				
	(3,33)	(3,85)	(-0,95;3,95)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,43			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1906			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	2,18	3,13	1,54	1,14	3,60	2,80		
	(2,70)	(2,92)	(0,26;2,81)	(1,70)	(3,78)	(-1,80;7,40)	-0,50	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,61			1,12	(-1,82;0,81)	
			0,0199			0,1660	0,4415	
Unbekannt	139	94	84	83	28	26		
	1,88	3,23	1,67	1,71	1,39	-0,04		
	(2,75)	(3,11)	(0,86;2,47)	(2,53)	(2,30)	(-0,73;0,65)	0,64	
			0,62			-0,01	(0,08;1,20)	
			<0,0001			0,9095	0,0249	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,63	2,43	0,80	3,50				
	(3,62)	(2,94)	(-0,24;1,84)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,21			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,0993			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,00	3,93	2,83	0,88	4,00	4,00		
	(2,26)	(2,92)	(0,69;4,98)	(1,64)	(5,66)	(-46,8;54,82)	-0,55	
			1,35			1,90	(-3,42;2,31)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0143			0,5000	0,6809	
Neg-Unb	3 4,00 (1,00)	2 0,50 (0,71)	2 -3,00 (-3,00;-3,00) n. b. <0,0001	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q8.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

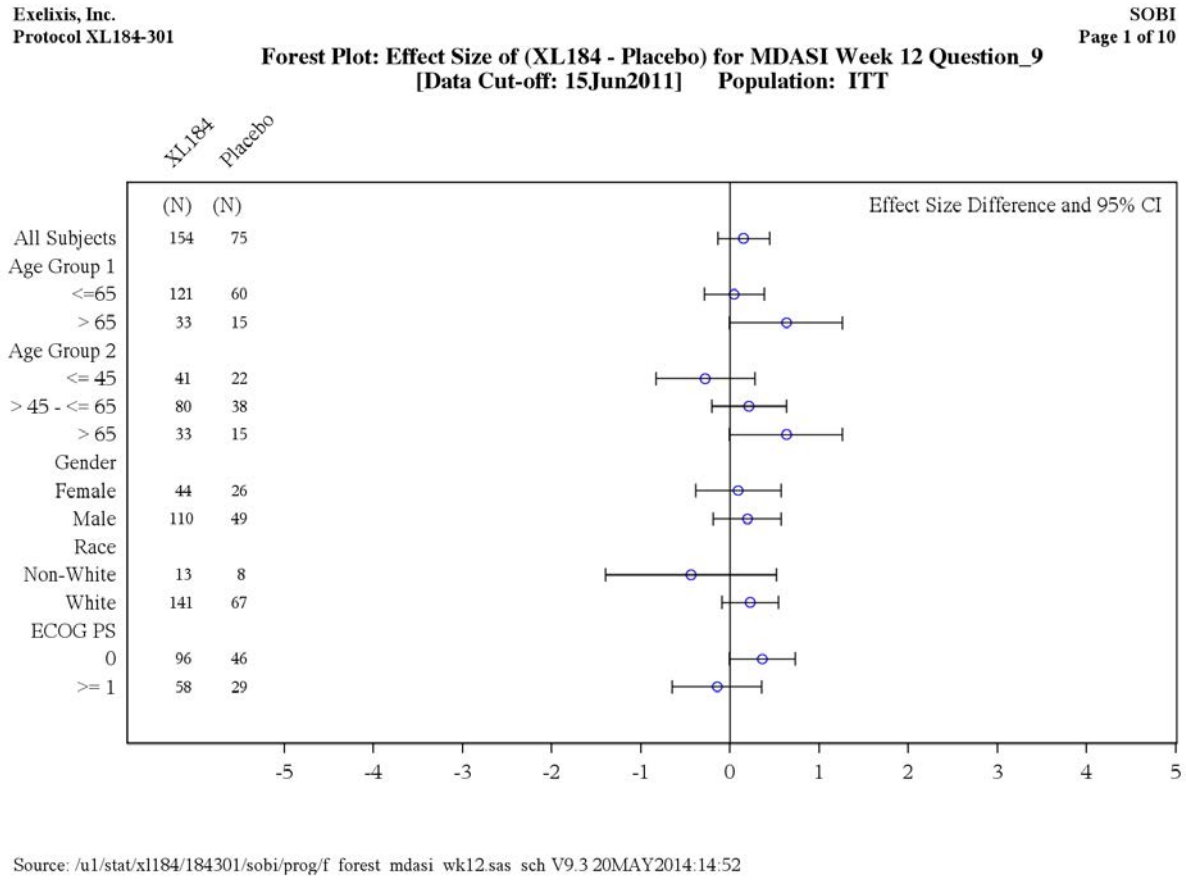


Abbildung 4-100: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

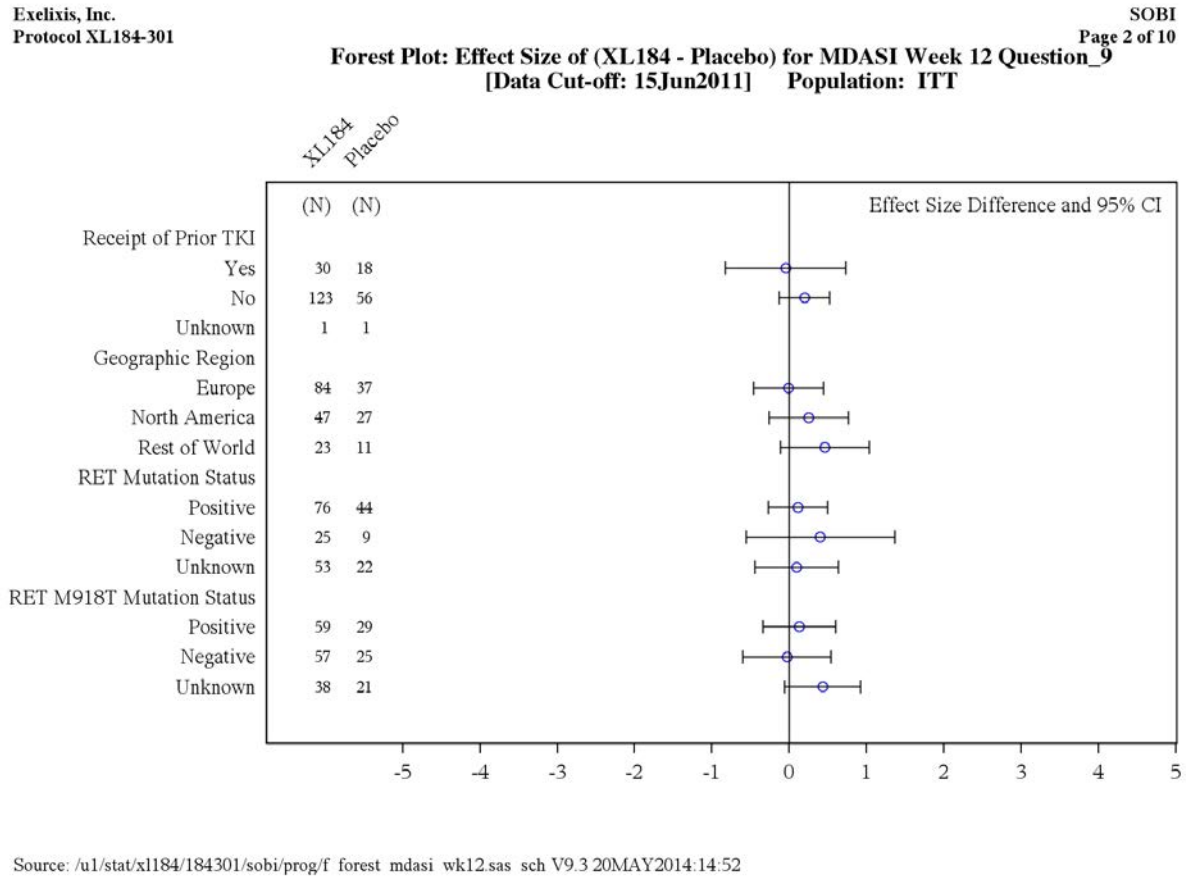


Abbildung 4-101: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

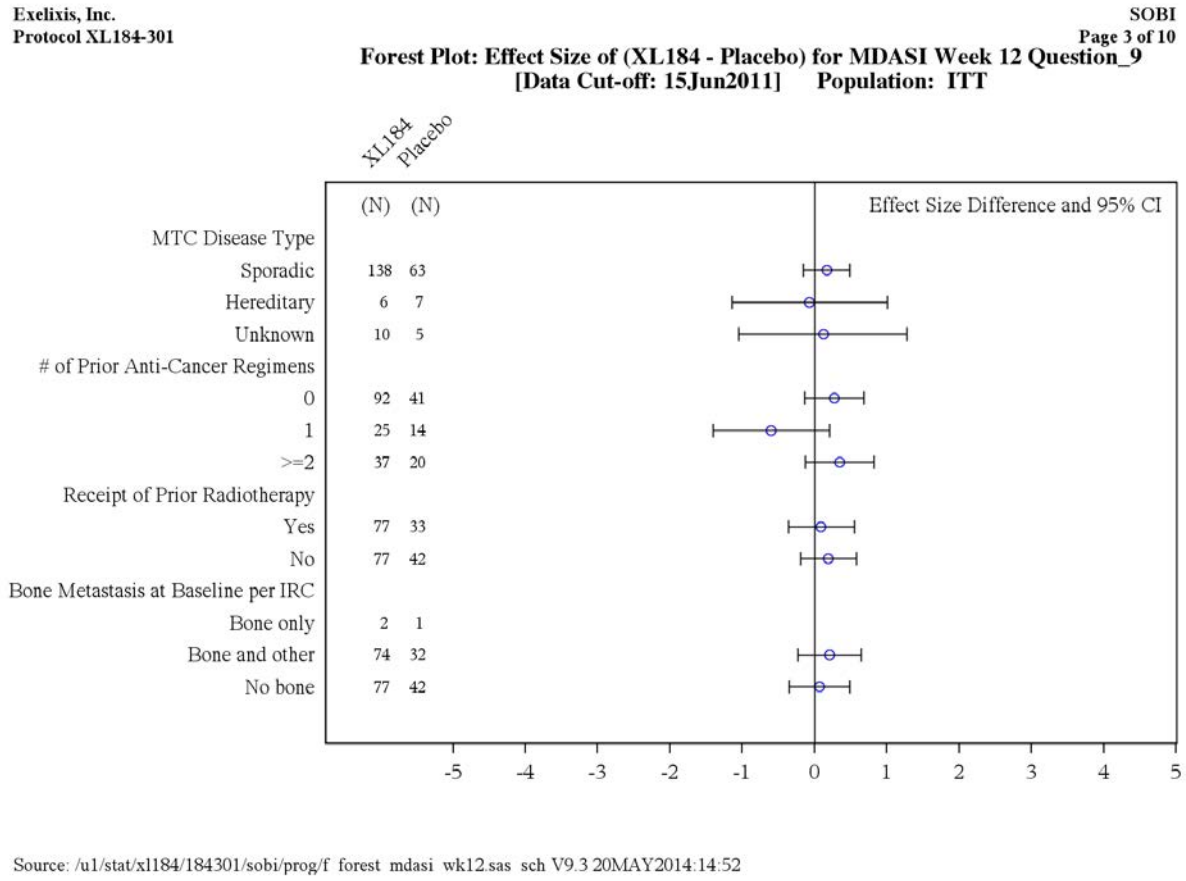


Abbildung 4-102: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

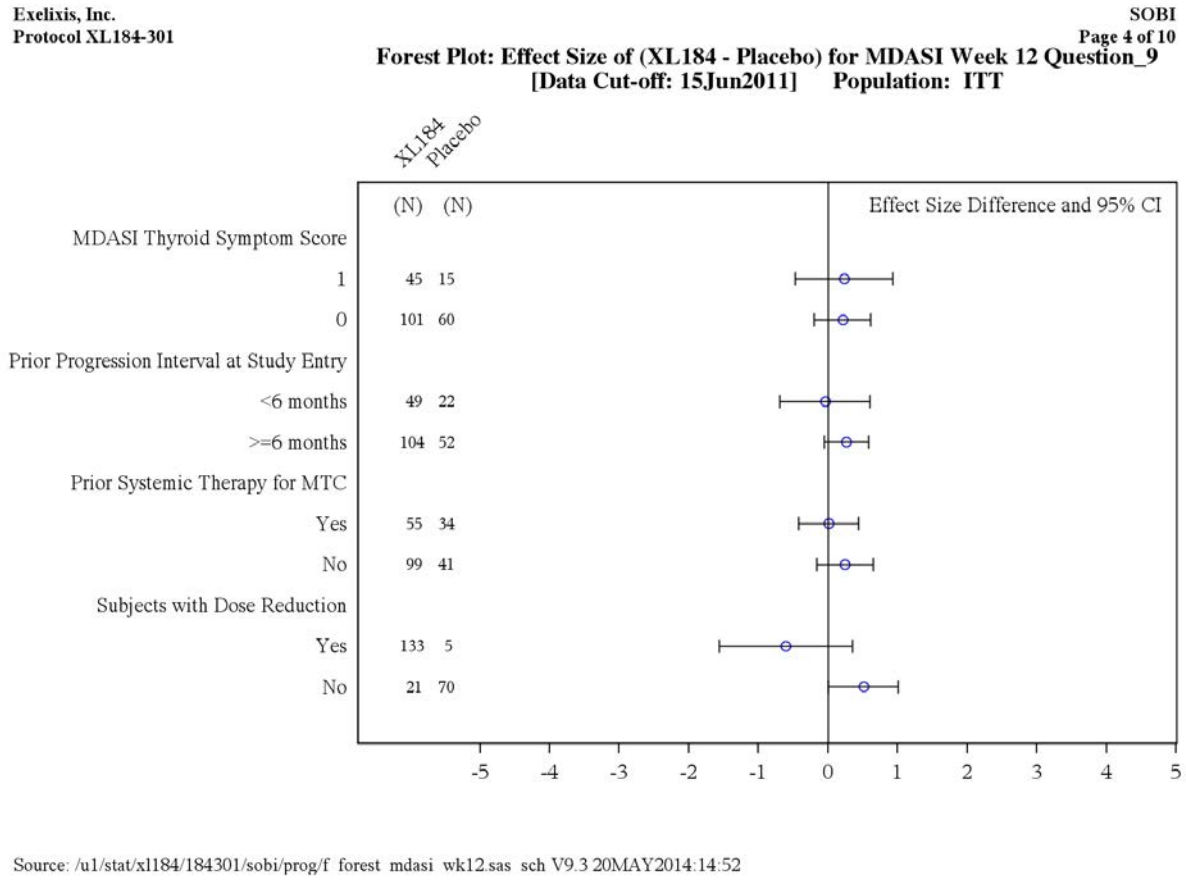


Abbildung 4-103: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

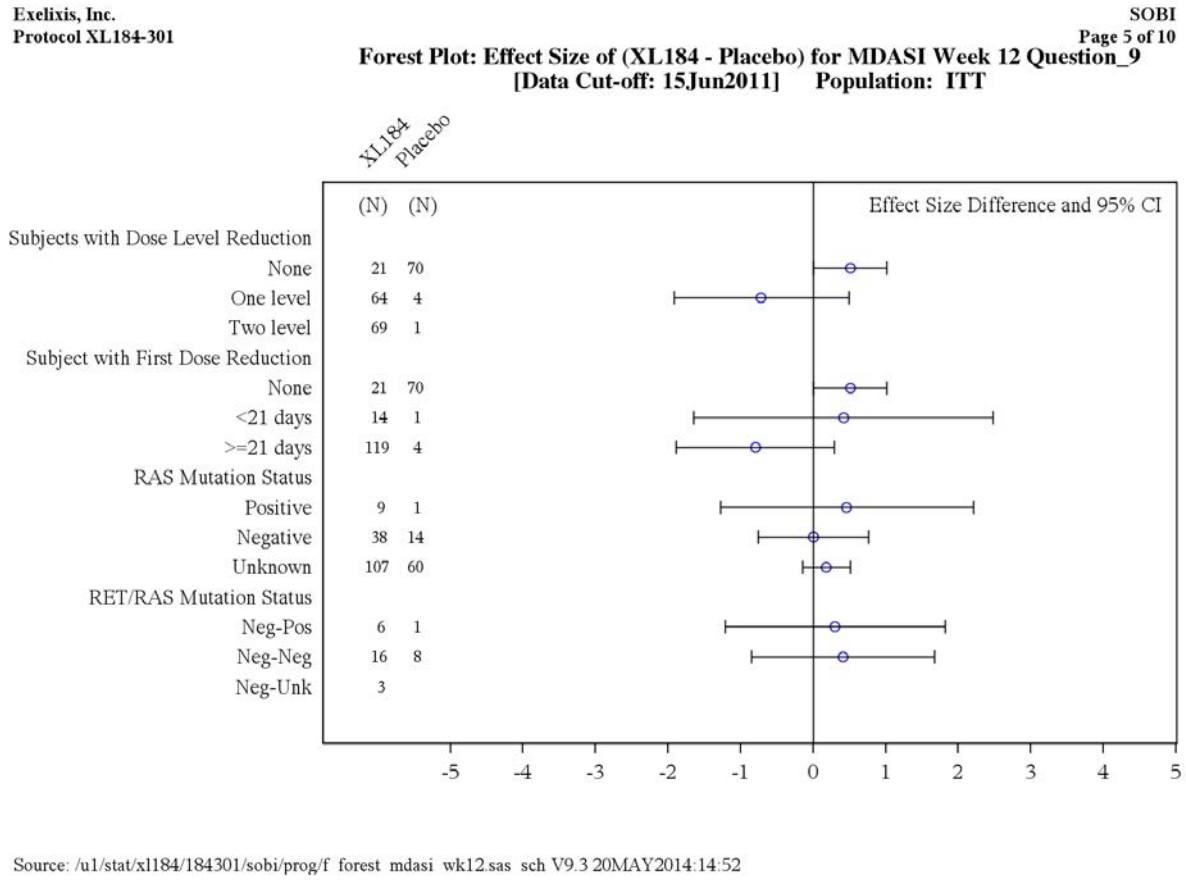


Abbildung 4-104: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-328: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	172	154	99	82	75		
	2,71	3,80	1,07	2,29	3,18	0,68		
	(2,68)	(2,76)	(0,62;1,52)	(2,48)	(2,90)	(0,07;1,29)	0,15	
			0,41			0,26	(-0,14;0,44)	
			<0,0001			0,0294	0,3165	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,1559
≤ 65	156	133	121	80	63	60		
	2,89	3,89	0,96	2,34	3,22	0,85		
	(2,75)	(2,82)	(0,43;1,48)	(2,47)	(2,99)	(0,15;1,55)	0,04	
			0,36			0,32	(-0,29;0,38)	
			0,0005			0,0180	0,8096	
> 65	40	39	33	19	19	15		
	2,03	3,51	1,48	2,11	3,05	0,00		
	(2,29)	(2,58)	(0,62;2,34)	(2,54)	(2,66)	(-1,32;1,32)	0,63	
			0,63			0,00	(-0,01;1,26)	
			0,0013			1,0000	0,0543	
Altersgruppe 2								
								0,1336
≤45	49	45	41	30	24	22		
	3,31	3,87	0,32	1,90	3,08	1,05		
	(2,93)	(2,87)	(-0,55;1,19)	(2,07)	(2,95)	(-0,23;2,32)	-0,28	
			0,12			0,40	(-0,83;0,28)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,4649			0,1023	0,3276	
45 - 65	107	88	80	50	39	38		
	2,70	3,90	1,29	2,60	3,31	0,74		
	(2,65)	(2,81)	(0,63;1,95)	(2,67)	(3,05)	(-0,13;1,60)	0,21	
			0,48			0,28	(-0,21;0,63)	
			0,0002			0,0934	0,3317	
> 65	40	39	33	19	19	15		
	2,03	3,51	1,48	2,11	3,05	0,00		
	(2,29)	(2,58)	(0,62;2,34)	(2,54)	(2,66)	(-1,32;1,32)	0,63	
			0,63			0,00	(-0,01;1,26)	
			0,0013			1,0000	0,0543	
Geschlecht								
								0,8158
Frauen	57	52	44	33	29	26		
	3,09	3,98	1,11	2,64	4,00	0,85		
	(3,03)	(2,66)	(0,28;1,95)	(2,67)	(3,24)	(-0,35;2,04)	0,09	
			0,38			0,29	(-0,39;0,57)	
			0,0099			0,1577	0,7029	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	120	110	66	53	49		
	2,56	3,73	1,05	2,12	2,74	0,59		
	(2,51)	(2,82)	(0,51;1,60)	(2,38)	(2,62)	(-0,13;1,31)	0,19	
			0,43			0,24	(-0,19;0,57)	
			0,0002			0,1039	0,3308	
Ethnie								
								0,1501
Nicht kaukasisch	21	14	13	11	9	8		
	2,95	3,07	0,31	2,55	4,67	1,63		
	(3,37)	(2,16)	(-1,67;2,29)	(2,11)	(2,83)	(-0,61;3,86)	-0,44	
			0,10			0,54	(-1,40;0,52)	
			0,7407			0,1288	0,3511	
Kaukasisch	175	158	141	88	73	67		
	2,69	3,87	1,14	2,26	3,00	0,57		
	(2,59)	(2,81)	(0,68;1,60)	(2,53)	(2,88)	(-0,08;1,21)	0,22	
			0,44			0,22	(-0,09;0,54)	
			<0,0001			0,0841	0,1589	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1052
0	113	103	96	52	49	46		
	2,42	3,89	1,43	1,73	2,51	0,54		
	(2,55)	(2,91)	(0,90;1,95)	(2,24)	(2,71)	(-0,21;1,30)	0,36	
			0,58			0,22	(-0,01;0,73)	
			<0,0001			0,1558	0,0583	
>=1	83	69	58	47	33	29		
	3,11	3,67	0,48	2,91	4,18	0,90		
	(2,81)	(2,55)	(-0,33;1,30)	(2,59)	(2,93)	(-0,18;1,97)	-0,15	
			0,18			0,33	(-0,65;0,35)	
			0,2408			0,0994	0,5479	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,7892
Ja	36	37	30	23	18	18		
	2,83	3,86	0,83	1,96	2,89	0,94		
	(2,51)	(3,05)	(-0,34;2,00)	(1,74)	(3,34)	(-0,29;2,18)	-0,05	
			0,37			0,42	(-0,83;0,73)	
			0,1556			0,1252	0,8986	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	133	123	75	63	56		
	2,61	3,75	1,13	2,35	3,22	0,61		
	(2,69)	(2,69)	(0,64;1,62)	(2,64)	(2,79)	(-0,13;1,34)	0,20	
			0,42			0,23	(-0,13;0,52)	
			<0,0001			0,1032	0,2413	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	6,67	6,00	1,00	6,00	6,00	0,00		
	(0,58)	(2,83)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4334
Europa	113	92	84	54	40	37		
	2,58	3,50	0,81	1,96	3,15	0,84		
	(2,55)	(2,74)	(0,18;1,44)	(2,18)	(2,94)	(-0,02;1,70)	-0,01	
			0,33			0,34	(-0,46;0,44)	
			0,0121			0,0566	0,9593	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,88	4,23	1,53	2,26	3,10	0,85		
	(2,84)	(2,83)	(0,67;2,39)	(2,53)	(3,17)	(-0,28;1,99)	0,25	
			0,56			0,31	(-0,26;0,76)	
			0,0008			0,1344	0,3354	
Restliche Welt	26	23	23	14	13	11		
	2,92	3,96	1,09	3,64	3,46	-0,27		
	(2,91)	(2,69)	(0,09;2,08)	(3,10)	(2,30)	(-1,84;1,29)	0,46	
			0,36			-0,09	(-0,12;1,03)	
			0,0332			0,7057	0,1174	
RET-Mutationsstatus								
								0,8149
Positiv	97	84	76	57	47	44		
	2,62	3,69	0,89	2,30	2,85	0,61		
	(2,69)	(2,77)	(0,28;1,51)	(2,58)	(2,92)	(-0,19;1,42)	0,11	
			0,34			0,23	(-0,27;0,49)	
			0,0051			0,1309	0,5809	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	2,77	4,03	1,56	2,30	2,56	0,56		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,61)	(2,61)	(0,25;2,87)	(2,26)	(3,05)	(-1,55;2,66)	0,40	
			0,62			0,22	(-0,56;1,36)	
			0,0217			0,5604	0,4068	
Unbekannt	69	59	53	32	26	22		
	2,83	3,85	1,09	2,28	4,00	0,86		
	(2,73)	(2,87)	(0,31;1,88)	(2,41)	(2,76)	(-0,35;2,08)	0,09	
			0,42			0,33	(-0,45;0,63)	
			0,0073			0,1553	0,7481	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4414
Positiv	75	64	59	41	32	29		
	2,45	3,66	1,08	1,78	2,31	0,76		
	(2,61)	(2,72)	(0,39;1,78)	(2,22)	(2,84)	(-0,15;1,67)	0,13	
			0,44			0,31	(-0,34;0,60)	
			0,0027			0,0998	0,5779	
Negativ	68	63	57	29	27	25		
	2,94	3,63	0,63	2,31	3,30	0,72		
	(2,68)	(2,61)	(-0,22;1,49)	(2,56)	(2,91)	(-0,52;1,96)	-0,03	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,24			0,27	(-0,60;0,54)	
			0,1451			0,2408	0,9074	
Unbekannt	53	45	38	29	23	21		
	2,79	4,24	1,71	3,00	4,26	0,52		
	(2,80)	(3,04)	(0,94;2,48)	(2,63)	(2,70)	(-0,69;1,74)	0,43	
			0,62			0,19	(-0,06;0,92)	
			<0,0001			0,3804	0,0814	
MTC-Form								
								0,9216
Sporadisch	171	154	138	83	70	63		
	2,75	3,72	1,07	2,33	3,16	0,63		
	(2,64)	(2,73)	(0,58;1,55)	(2,46)	(2,86)	(-0,03;1,30)	0,17	
			0,41			0,25	(-0,16;0,49)	
			<0,0001			0,0622	0,3135	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	3,10	4,14	0,50	2,71	3,43	0,71		
	(2,96)	(3,18)	(-1,78;2,78)	(3,68)	(3,31)	(-2,39;3,81)	-0,07	
			0,15			0,22	(-1,14;1,01)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,5965			0,5934	0,8958	
Unbekannt	15	11	10	9	5	5		
	2,07	4,73	1,50	1,67	3,20	1,20		
	(2,99)	(3,07)	(-0,47;3,47)	(1,58)	(3,63)	(-1,19;3,59)	0,12	
			0,58			0,47	(-1,05;1,28)	
			0,1197			0,2355	0,8321	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,0863
0	117	100	92	53	46	41		
	2,39	3,51	1,22	2,30	3,20	0,51		
	(2,57)	(2,60)	(0,63;1,80)	(2,67)	(2,86)	(-0,42;1,44)	0,27	
			0,47			0,20	(-0,14;0,68)	
			<0,0001			0,2716	0,1919	
1	32	29	25	17	15	14		
	2,97	3,28	-0,24	2,59	4,07	1,21		
	(2,65)	(2,78)	(-1,50;1,02)	(1,94)	(3,26)	(-0,26;2,69)	-0,60	
			-0,10			0,50	(-1,40;0,21)	
			0,6983			0,0978	0,1401	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	29	21	20		
	3,34	4,84	1,59	2,10	2,52	0,65		
	(2,88)	(2,92)	(0,78;2,41)	(2,44)	(2,69)	(-0,34;1,64)	0,35	
			0,59			0,24	(-0,13;0,82)	
			0,0003			0,1842	0,1490	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7416
Ja	98	85	77	47	37	33		
	2,81	4,00	1,06	2,38	3,49	0,82		
	(2,66)	(2,75)	(0,40;1,73)	(2,47)	(2,98)	(-0,16;1,80)	0,09	
			0,41			0,31	(-0,36;0,55)	
			0,0020			0,0990	0,6813	
Nein	98	87	77	52	45	42		
	2,62	3,61	1,08	2,21	2,93	0,57		
	(2,71)	(2,78)	(0,46;1,70)	(2,50)	(2,85)	(-0,23;1,38)	0,19	
			0,41			0,22	(-0,19;0,58)	
			0,0009			0,1598	0,3275	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,9256
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	7,00	7,50	0,50	6,00	6,00	0,00		
	(0,00)	(2,12)	(-18,6;19,56)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,7952			n. b.	0,8790	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	82	74	44	37	32		
	2,42	3,68	1,41	1,91	2,95	0,91		
	(2,46)	(2,67)	(0,78;2,03)	(2,35)	(2,93)	(0,20;1,61)	0,21	
			0,58			0,37	(-0,23;0,64)	
			<0,0001			0,0135	0,3485	
Keine Knochenmetastasen	95	87	77	54	44	42		
	2,96	3,82	0,71	2,54	3,32	0,52		
	(2,83)	(2,85)	(0,05;1,38)	(2,53)	(2,90)	(-0,45;1,50)	0,07	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,26			0,19	(-0,35;0,49)	
			0,0350			0,2826	0,7404	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8061
Hoch	57	45	45	21	15	15		
	4,77	5,49	0,71	4,90	5,07	0,07		
	(2,78)	(2,93)	(-0,26;1,68)	(2,96)	(3,39)	(-1,90;2,04)	0,23	
			0,25			0,02	(-0,47;0,93)	
			0,1478			0,9431	0,5172	
Niedrig	127	102	101	78	60	60		
	1,82	3,07	1,25	1,59	2,45	0,83		
	(2,13)	(2,41)	(0,73;1,76)	(1,78)	(2,52)	(0,22;1,45)	0,21	
			0,62			0,42	(-0,20;0,61)	
			<0,0001			0,0089	0,3151	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3506
<6 Monate	67	54	49	29	24	22		
	2,55	3,39	0,94	2,21	3,42	1,05		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,59)	(2,65)	(0,11;1,77)	(2,40)	(3,34)	(-0,64;2,73)	-0,04	
			0,37			0,41	(-0,69;0,60)	
			0,0271			0,2107	0,8967	
≥ 6 Monate	127	117	104	69	57	52		
	2,80	4,03	1,15	2,36	3,07	0,46		
	(2,74)	(2,80)	(0,61;1,70)	(2,53)	(2,75)	(-0,09;1,01)	0,26	
			0,43			0,17	(-0,06;0,58)	
			<0,0001			0,0997	0,1147	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4347
Ja	71	64	55	45	35	34		
	3,07	4,11	0,91	2,20	3,06	0,88		
	(2,73)	(3,00)	(0,20;1,62)	(2,21)	(2,97)	(0,09;1,68)	0,01	
			0,36			0,35	(-0,42;0,44)	
			0,0131			0,0308	0,9610	
Nein	125	108	99	54	47	41		
	2,51	3,62	1,16	2,37	3,28	0,51		
	(2,64)	(2,61)	(0,58;1,75)	(2,69)	(2,88)	(-0,42;1,44)	0,24	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,44			0,19	(-0,16;0,65)	
			0,0002			0,2716	0,2361	
RAS Mutationsstatus								
								0,8355
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	2,91	3,73	1,44	2,50	0,00	0,00		
	(3,08)	(2,69)	(-0,28;3,17)	(3,54)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,46	
			0,46			0,00	(-1,28;2,21)	
			0,0894			n. b.	0,5581	
Negativ	45	44	38	14	15	14		
	3,16	4,02	0,92	2,29	3,33	0,93		
	(2,80)	(2,95)	(-0,20;2,04)	(2,23)	(2,85)	(-0,68;2,54)	-0,00	
			0,34			0,35	(-0,76;0,76)	
			0,1038			0,2344	0,9941	
Unbekannt	140	117	107	83	66	60		
	2,56	3,73	1,09	2,29	3,20	0,63		
	(2,61)	(2,72)	(0,58;1,60)	(2,53)	(2,93)	(-0,05;1,32)	0,18	
			0,42			0,25	(-0,15;0,51)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,0703	0,2850	
RET-RAS Mutationsstatus								
								1,0000
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,25	2,50	1,00	2,50	0,00	0,00		
	(3,24)	(1,69)	(-0,88;2,88)	(3,54)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,30	
			0,30			0,00	(-1,21;1,82)	
			0,2292			n. b.	0,6268	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	3,05	4,61	1,63	2,25	2,88	0,63		
	(2,55)	(2,83)	(-0,33;3,58)	(2,19)	(3,09)	(-1,82;3,07)	0,41	
			0,66			0,25	(-0,85;1,67)	
			0,0966			0,5646	0,5100	
Neg-Unb	3 2,33 (1,15)	3 4,67 (2,08)	3 2,33 (-5,65;10,32) n. b. 0,3356	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q9.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

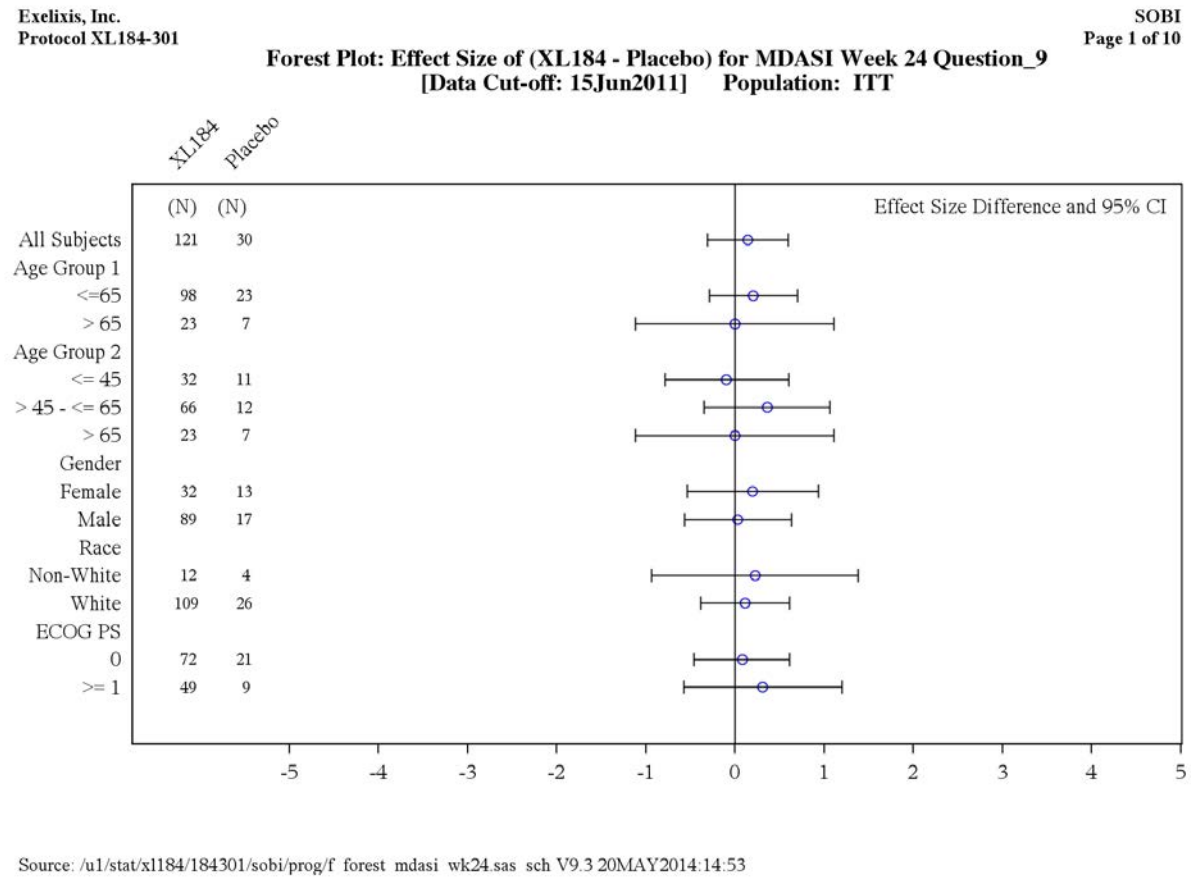


Abbildung 4-105: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

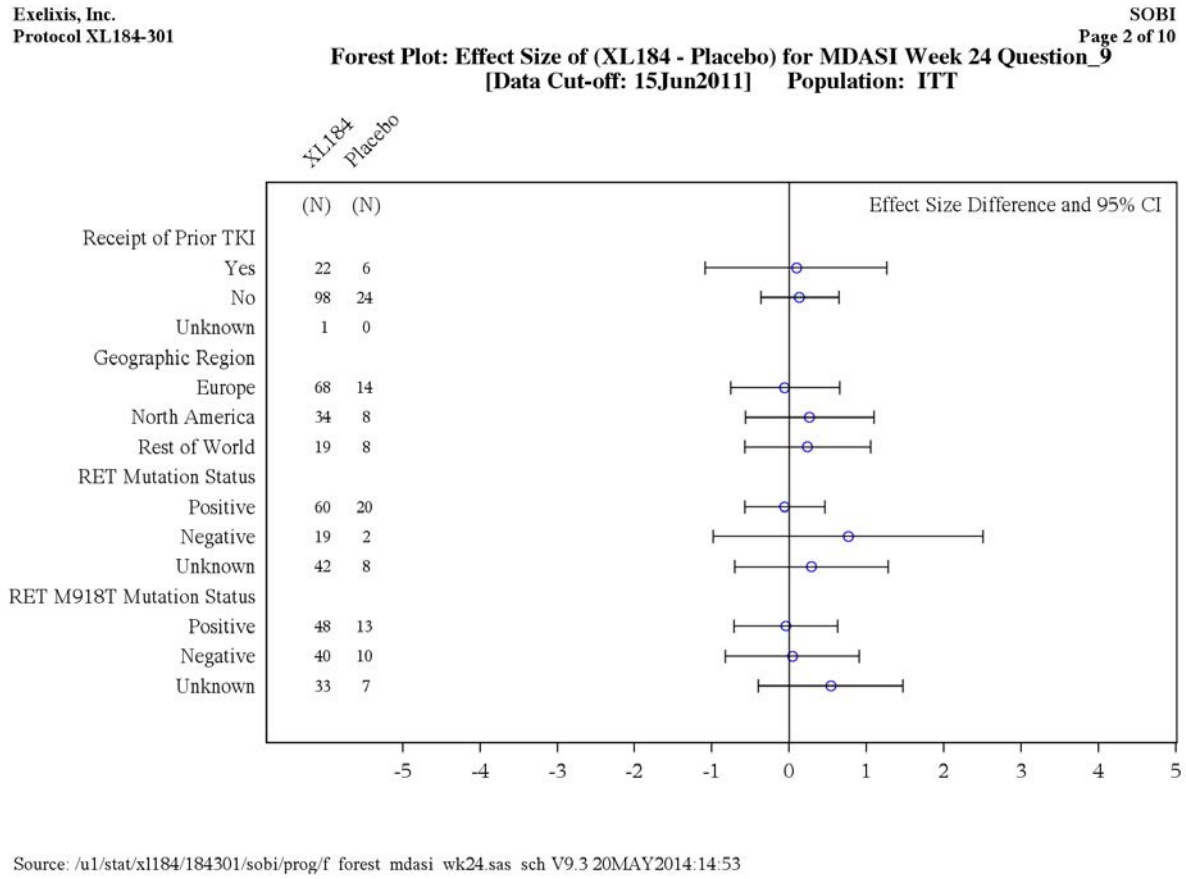


Abbildung 4-106: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

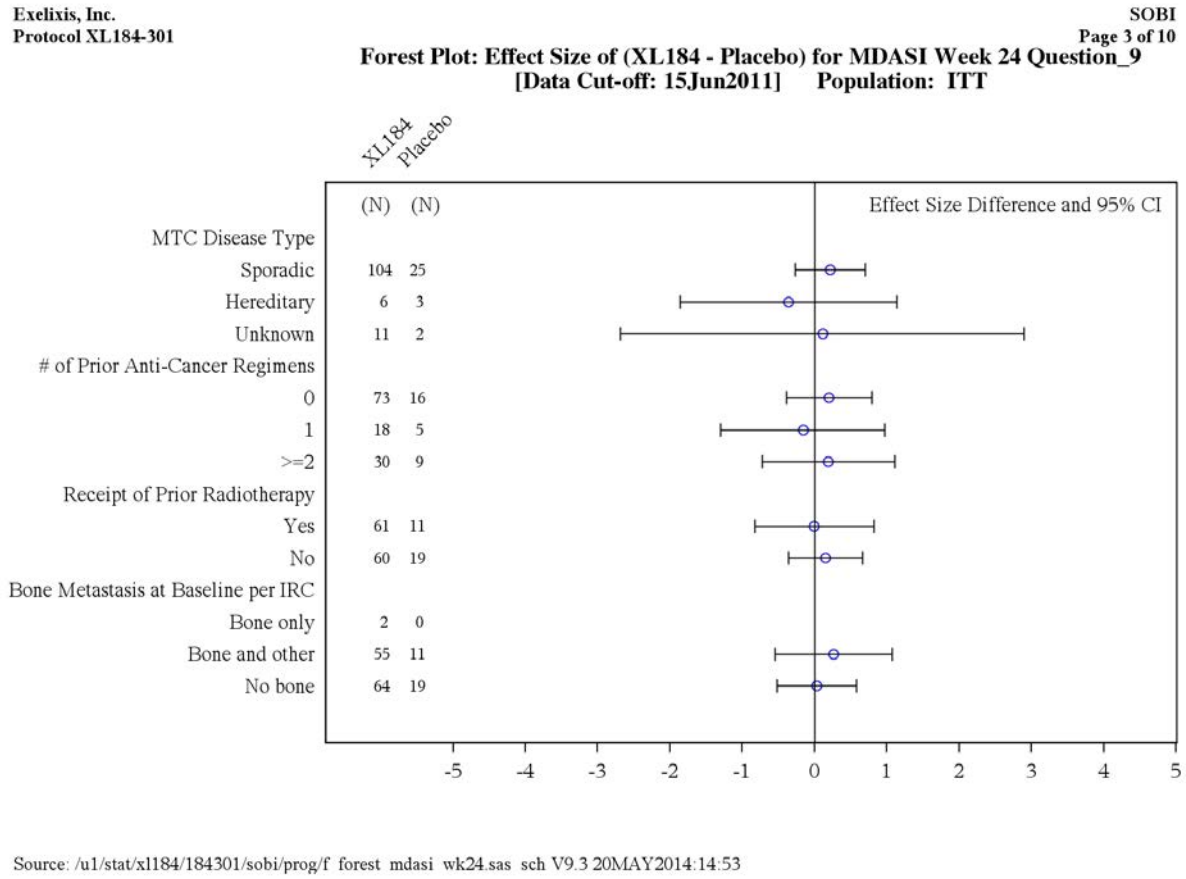


Abbildung 4-107: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

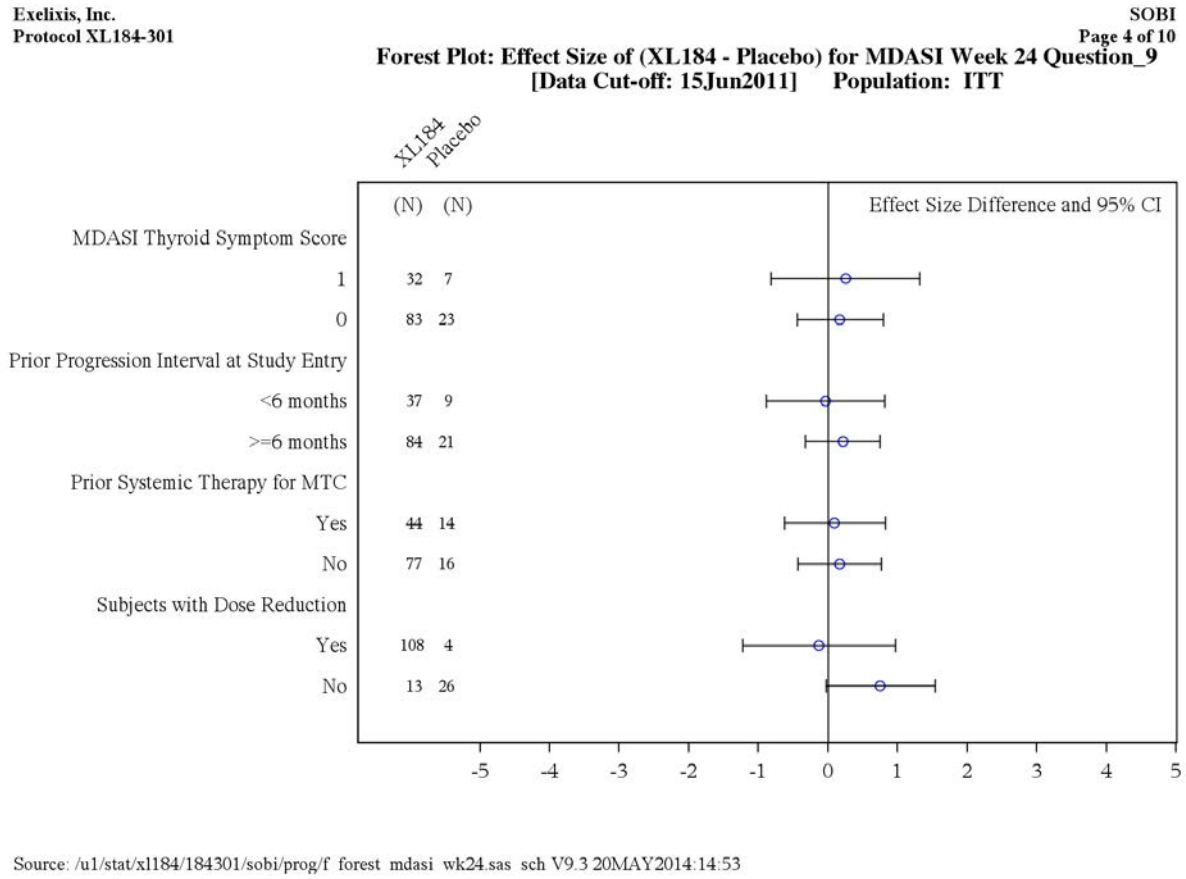


Abbildung 4-108: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

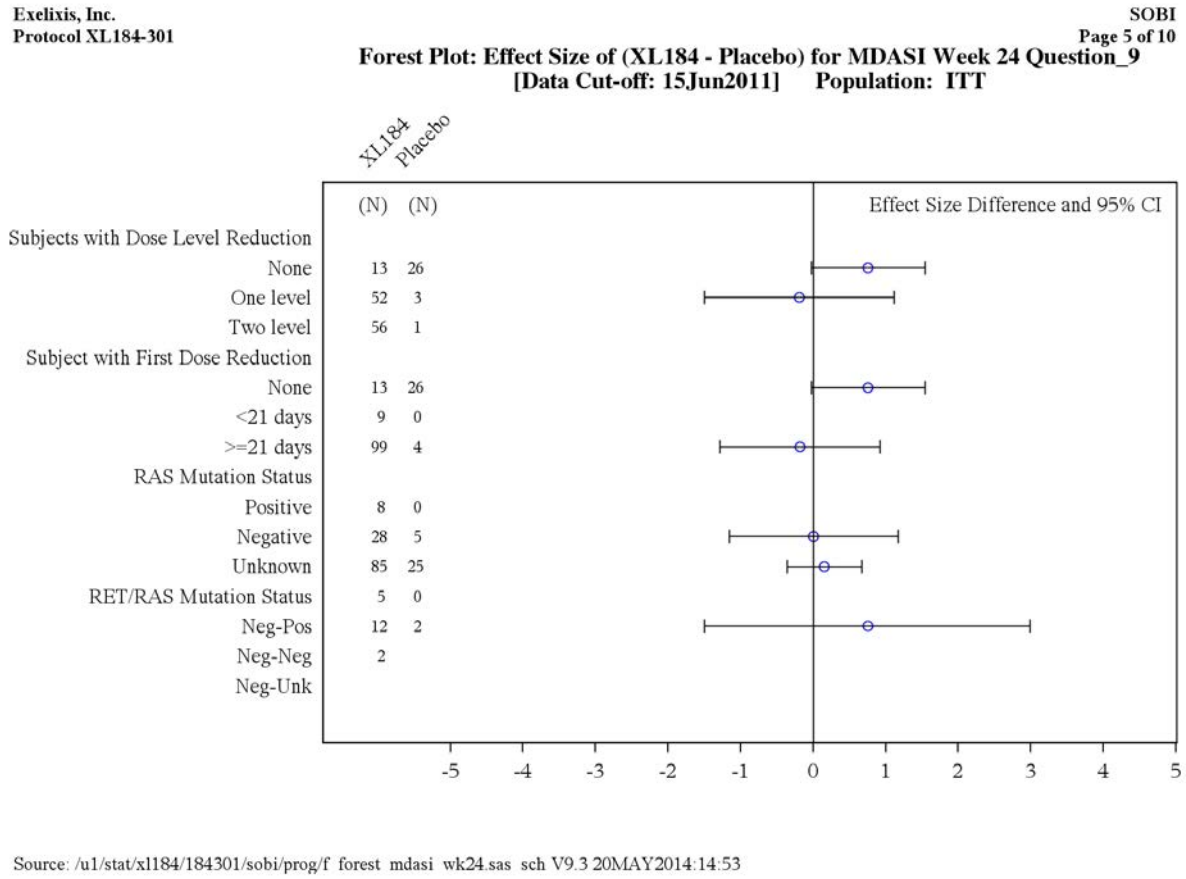


Abbildung 4-109: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q9_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-329: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Schläfrigkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	136	121	99	33	30		
	2,71	3,04	0,56	2,29	2,45	0,20		
	(2,68)	(2,76)	(0,02;1,11)	(2,48)	(2,80)	(-0,75;1,15)	0,14	
			0,22			0,08	(-0,31;0,59)	
			0,0432			0,6709	0,5468	
Altersgruppe 1								
								0,6997
<= 65	156	109	98	80	24	23		
	2,89	3,13	0,33	2,34	1,88	-0,22		
	(2,75)	(2,78)	(-0,28;0,94)	(2,47)	(2,40)	(-1,09;0,66)	0,20	
			0,12			-0,08	(-0,29;0,70)	
			0,2911			0,6112	0,4172	
> 65	40	27	23	19	9	7		
	2,03	2,70	1,57	2,11	4,00	1,57		
	(2,29)	(2,69)	(0,36;2,77)	(2,54)	(3,32)	(-1,84;4,98)	-0,00	
			0,66			0,66	(-1,12;1,11)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0130			0,3029	0,9962	
Altersgruppe 2								
								0,6482
<=45	49	36	32	30	12	11		
	3,31	3,00	-0,44	1,90	1,75	-0,18		
	(2,93)	(2,47)	(-1,44;0,56)	(2,07)	(2,63)	(-1,49;1,12)	-0,10	
			-0,17			-0,07	(-0,79;0,60)	
			0,3785			0,7623	0,7792	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,70	3,19	0,70	2,60	2,00	-0,25		
	(2,65)	(2,94)	(-0,07;1,46)	(2,67)	(2,26)	(-1,63;1,13)	0,36	
			0,26			-0,09	(-0,35;1,06)	
			0,0744			0,6987	0,3185	
> 65	40	27	23	19	9	7		
	2,03	2,70	1,57	2,11	4,00	1,57		
	(2,29)	(2,69)	(0,36;2,77)	(2,54)	(3,32)	(-1,84;4,98)	-0,00	
			0,66			0,66	(-1,12;1,11)	
			0,0130			0,3029	0,9962	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Geschlecht								
								0,7051
Frauen	57	39	32	33	14	13		
	3,09	3,08	0,25	2,64	2,57	-0,31		
	(3,03)	(2,59)	(-1,05;1,55)	(2,67)	(3,03)	(-1,45;0,83)	0,19	
			0,09			-0,11	(-0,54;0,93)	
			0,6979			0,5677	0,6016	
Männer	139	97	89	66	19	17		
	2,56	3,03	0,67	2,12	2,37	0,59		
	(2,51)	(2,84)	(0,08;1,26)	(2,38)	(2,69)	(-0,93;2,11)	0,03	
			0,27			0,24	(-0,57;0,63)	
			0,0255			0,4245	0,9087	
Ethnie								
								0,8349
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,95	1,85	-0,08	2,55	2,20	-0,75		
	(3,37)	(1,82)	(-2,06;1,90)	(2,11)	(2,17)	(-2,75;1,25)	0,22	
			-0,03			-0,25	(-0,94;1,38)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,9279			0,3189	0,6888	
Kaukasisch	175	123	109	88	28	26		
	2,69	3,17	0,63	2,26	2,50	0,35		
	(2,59)	(2,82)	(0,06;1,21)	(2,53)	(2,92)	(-0,74;1,43)	0,11	
			0,25			0,13	(-0,39;0,61)	
			0,0308			0,5165	0,6577	
ECOG-PS								
								0,6102
0	113	79	72	52	21	21		
	2,42	2,86	0,67	1,73	2,00	0,48		
	(2,55)	(2,75)	(0,03;1,30)	(2,24)	(2,63)	(-0,70;1,65)	0,08	
			0,27			0,19	(-0,46;0,61)	
			0,0398			0,4079	0,7747	
>1	83	57	49	47	12	9		
	3,11	3,30	0,41	2,91	3,25	-0,44		
	(2,81)	(2,77)	(-0,59;1,40)	(2,59)	(3,02)	(-2,37;1,48)	0,31	
			0,15			-0,16	(-0,58;1,20)	
			0,4143			0,6091	0,4856	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,9141
Ja	36	28	22	23	6	6		
	2,83	3,25	-0,14	1,96	0,50	-0,33		
	(2,51)	(2,68)	(-1,47;1,19)	(1,74)	(0,84)	(-2,05;1,38)	0,09	
			-0,06			-0,15	(-1,09;1,26)	
			0,8330			0,6383	0,8792	
Nein	157	107	98	75	27	24		
	2,61	2,93	0,69	2,35	2,89	0,33		
	(2,69)	(2,72)	(0,09;1,30)	(2,64)	(2,90)	(-0,83;1,49)	0,13	
			0,26			0,12	(-0,37;0,64)	
			0,0256			0,5578	0,5960	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,67	10,00	3,00	6,00				
	(0,58)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,7799
Europa	113	75	68	54	15	14		
	2,58	2,73	0,22	1,96	2,07	0,36		
	(2,55)	(2,78)	(-0,55;0,99)	(2,18)	(2,25)	(-0,45;1,16)	-0,06	
			0,09			0,15	(-0,76;0,65)	
			0,5687			0,3548	0,8755	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,88	3,95	1,59	2,26	2,00	0,88		
	(2,84)	(2,64)	(0,70;2,47)	(2,53)	(3,28)	(-2,54;4,29)	0,26	
			0,58			0,32	(-0,57;1,09)	
			0,0009			0,5638	0,5305	
Restliche Welt	26	19	19	14	9	8		
	2,92	2,26	-0,05	3,64	3,56	-0,75		
	(2,91)	(2,54)	(-1,48;1,38)	(3,10)	(3,13)	(-2,63;1,13)	0,23	
			-0,02			-0,25	(-0,58;1,05)	
			0,9393			0,3776	0,5583	
RET-Mutationsstatus								
								0,5949

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Positiv	97	68	60	57	21	20		
	2,62	2,65	0,25	2,30	2,24	0,40		
	(2,69)	(2,46)	(-0,43;0,93)	(2,58)	(2,72)	(-0,94;1,74)	-0,06	
			0,09			0,15	(-0,58;0,46)	
			0,4629			0,5409	0,8292	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,77	4,04	1,42	2,30	1,00	-0,50		
	(2,61)	(2,74)	(0,07;2,77)	(2,26)	(1,41)	(-32,3;31,27)	0,76	
			0,56			-0,20	(-0,99;2,50)	
			0,0398			0,8743	0,3741	
Unbekannt	69	45	42	32	10	8		
	2,83	3,13	0,62	2,28	3,20	-0,13		
	(2,73)	(3,10)	(-0,50;1,74)	(2,41)	(3,16)	(-1,42;1,17)	0,28	
			0,24			-0,05	(-0,71;1,28)	
			0,2718			0,8264	0,5710	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5660
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,45	2,49	0,19	1,78	1,43	0,31		
	(2,61)	(2,28)	(-0,55;0,92)	(2,22)	(2,68)	(-1,56;2,18)	-0,05	
			0,08			0,12	(-0,72;0,62)	
			0,6103			0,7260	0,8854	
Negativ	68	45	40	29	12	10		
	2,94	3,47	0,50	2,31	3,00	0,40		
	(2,68)	(2,82)	(-0,57;1,57)	(2,56)	(2,56)	(-1,42;2,22)	0,04	
			0,19			0,15	(-0,83;0,90)	
			0,3501			0,6314	0,9301	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,79	3,32	1,18	3,00	3,57	-0,29		
	(2,80)	(3,21)	(0,02;2,34)	(2,63)	(3,10)	(-1,67;1,10)	0,54	
			0,43			-0,10	(-0,40;1,47)	
			0,0456			0,6314	0,2553	
MTC-Form								
								0,7356
Sporadisch	171	116	104	83	28	25		
	2,75	3,02	0,60	2,33	2,32	0,04		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,64)	(2,71)	(0,04;1,15)	(2,46)	(2,91)	(-1,09;1,17)	0,22	
			0,23			0,02	(-0,27;0,70)	
			0,0358			0,9422	0,3800	
Hereditär	10	8	6	7	3	3		
	3,10	2,88	0,50	2,71	4,00	1,67		
	(2,96)	(3,72)	(-3,06;4,06)	(3,68)	(1,73)	(-1,20;4,54)	-0,36	
			0,15			0,51	(-1,86;1,14)	
			0,7327			0,1296	0,5911	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,07	3,42	0,27	1,67	2,00	0,00		
	(2,99)	(2,81)	(-2,72;3,26)	(1,58)	(2,83)	(0,00;0,00)	0,11	
			0,11			0,00	(-2,69;2,90)	
			0,8431			n. b.	0,9349	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,8483
0	117	81	73	53	18	16		
	2,39	2,74	0,64	2,30	2,56	0,13		
	(2,57)	(2,50)	(0,01;1,27)	(2,67)	(2,77)	(-1,61;1,86)	0,20	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,25			0,05	(-0,39;0,79)	
			0,0457			0,8803	0,5052	
1	32	21	18	17	6	5		
	2,97	2,33	-1,00	2,59	2,33	-0,60		
	(2,65)	(2,56)	(-2,41;0,41)	(1,94)	(2,73)	(-2,48;1,28)	-0,16	
			-0,41			-0,25	(-1,30;0,97)	
			0,1520			0,4263	0,7664	
>=2	47	34	30	29	9	9		
	3,34	4,21	1,30	2,10	2,33	0,78		
	(2,88)	(3,17)	(-0,04;2,64)	(2,44)	(3,20)	(-0,22;1,78)	0,19	
			0,48			0,29	(-0,72;1,11)	
			0,0570			0,1108	0,6737	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7370
Ja	98	68	61	47	13	11		
	2,81	3,50	0,98	2,38	2,77	1,00		
	(2,66)	(2,98)	(0,15;1,81)	(2,47)	(3,49)	(-1,35;3,35)	-0,01	
			0,38			0,38	(-0,83;0,82)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0209			0,3647	0,9879	
Nein	98	68	60	52	20	19		
	2,62	2,59	0,13	2,21	2,25	-0,26		
	(2,71)	(2,46)	(-0,58;0,84)	(2,50)	(2,31)	(-1,11;0,58)	0,15	
			0,05			-0,10	(-0,36;0,66)	
			0,7088			0,5225	0,5572	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,6578
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	7,00	6,50	-0,50	6,00				
	(0,00)	(3,54)	(-32,3;31,27)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,8743			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	44	13	11		
	2,42	2,81	1,09	1,91	1,85	0,45		
	(2,46)	(2,65)	(0,29;1,89)	(2,35)	(2,97)	(-1,59;2,50)	0,26	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,45			0,19	(-0,55;1,07)	
			0,0084			0,6312	0,5191	
Keine Knochenmetastasen	95	72	64	54	20	19		
	2,96	3,15	0,14	2,54	2,85	0,05		
	(2,83)	(2,80)	(-0,62;0,90)	(2,53)	(2,68)	(-1,05;1,16)	0,03	
			0,05			0,02	(-0,52;0,58)	
			0,7129			0,9215	0,9077	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8043
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,77	4,22	0,13	4,90	3,57	-0,57		
	(2,78)	(2,86)	(-1,23;1,48)	(2,96)	(3,10)	(-2,83;1,68)	0,25	
			0,04			-0,20	(-0,82;1,32)	
			0,8523			0,5583	0,6441	
Niedrig	127	83	83	78	23	23		
	1,82	2,51	0,78	1,59	2,04	0,43		
	(2,13)	(2,54)	(0,20;1,37)	(1,78)	(2,65)	(-0,69;1,56)	0,17	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,39			0,22	(-0,44;0,79)	
			0,0091			0,4295	0,5785	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6201
<6 Monate	67	41	37	29	10	9		
	2,55	2,78	0,35	2,21	3,90	0,44		
	(2,59)	(2,51)	(-0,61;1,31)	(2,40)	(2,85)	(-1,77;2,66)	-0,04	
			0,14			0,18	(-0,89;0,81)	
			0,4612			0,6554	0,9309	
≥ 6 Monate	127	95	84	69	23	21		
	2,80	3,16	0,65	2,36	1,83	0,10		
	(2,74)	(2,87)	(-0,02;1,33)	(2,53)	(2,59)	(-1,03;1,22)	0,21	
			0,25			0,04	(-0,33;0,75)	
			0,0565			0,8614	0,4448	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,8554
Ja	71	50	44	45	14	14		
	3,07	3,46	0,52	2,20	2,00	0,29		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,73)	(3,11)	(-0,49;1,54)	(2,21)	(2,72)	(-0,57;1,15)	0,09	
			0,21			0,11	(-0,63;0,82)	
			0,3037			0,4857	0,7981	
Nein	125	86	77	54	19	16		
	2,51	2,80	0,58	2,37	2,79	0,13		
	(2,64)	(2,52)	(-0,06;1,23)	(2,69)	(2,88)	(-1,61;1,86)	0,17	
			0,22			0,05	(-0,43;0,77)	
			0,0767			0,8803	0,5694	
RAS Mutationsstatus								
								0,8064
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	2,91	3,00	0,88	2,50				
	(3,08)	(2,67)	(-1,19;2,94)	(3,54)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,28			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,3506			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	3,16	3,66	0,61	2,29	2,80	0,60		
	(2,80)	(2,84)	(-0,67;1,88)	(2,23)	(3,56)	(-2,12;3,32)	0,00	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,23			0,22	(-1,16;1,17)	
			0,3362			0,5734	0,9963	
Unbekannt	140	94	85	83	28	25		
	2,56	2,84	0,52	2,29	2,39	0,12		
	(2,61)	(2,74)	(-0,13;1,17)	(2,53)	(2,71)	(-0,97;1,21)	0,15	
			0,20			0,05	(-0,36;0,67)	
			0,1171			0,8228	0,5531	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,25	2,14	1,20	2,50				
	(3,24)	(1,86)	(-0,42;2,82)	(3,54)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,37			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1087			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	3,05	4,93	1,33	2,25	1,00	-0,50		
	(2,55)	(2,81)	(-0,75;3,42)	(2,19)	(1,41)	(-32,3;31,27)	0,75	
			0,54			-0,20	(-1,50;2,99)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1873			0,8743	0,4817	
Neg-Unb	3 2,33 (1,15)	2 4,50 (2,12)	2 2,50 (-29,3;34,27) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q9.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

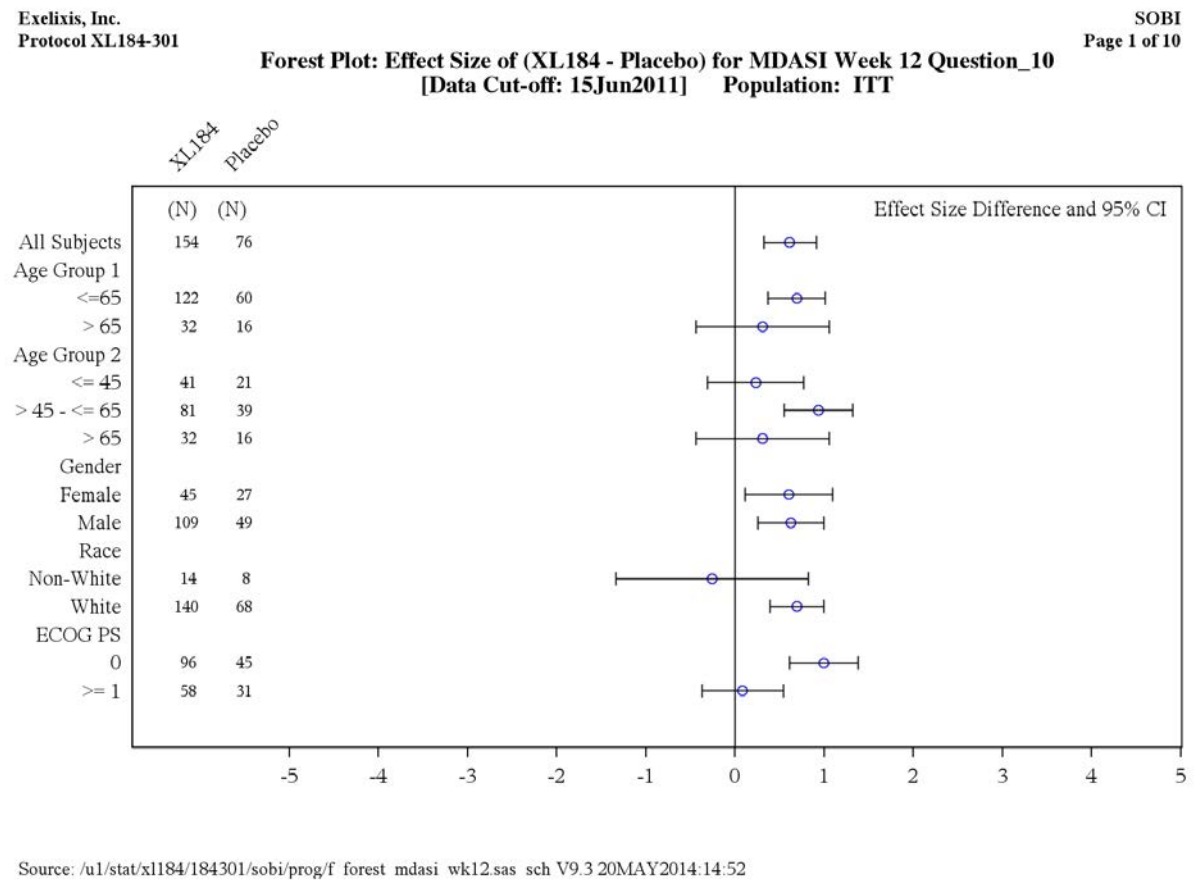


Abbildung 4-110: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

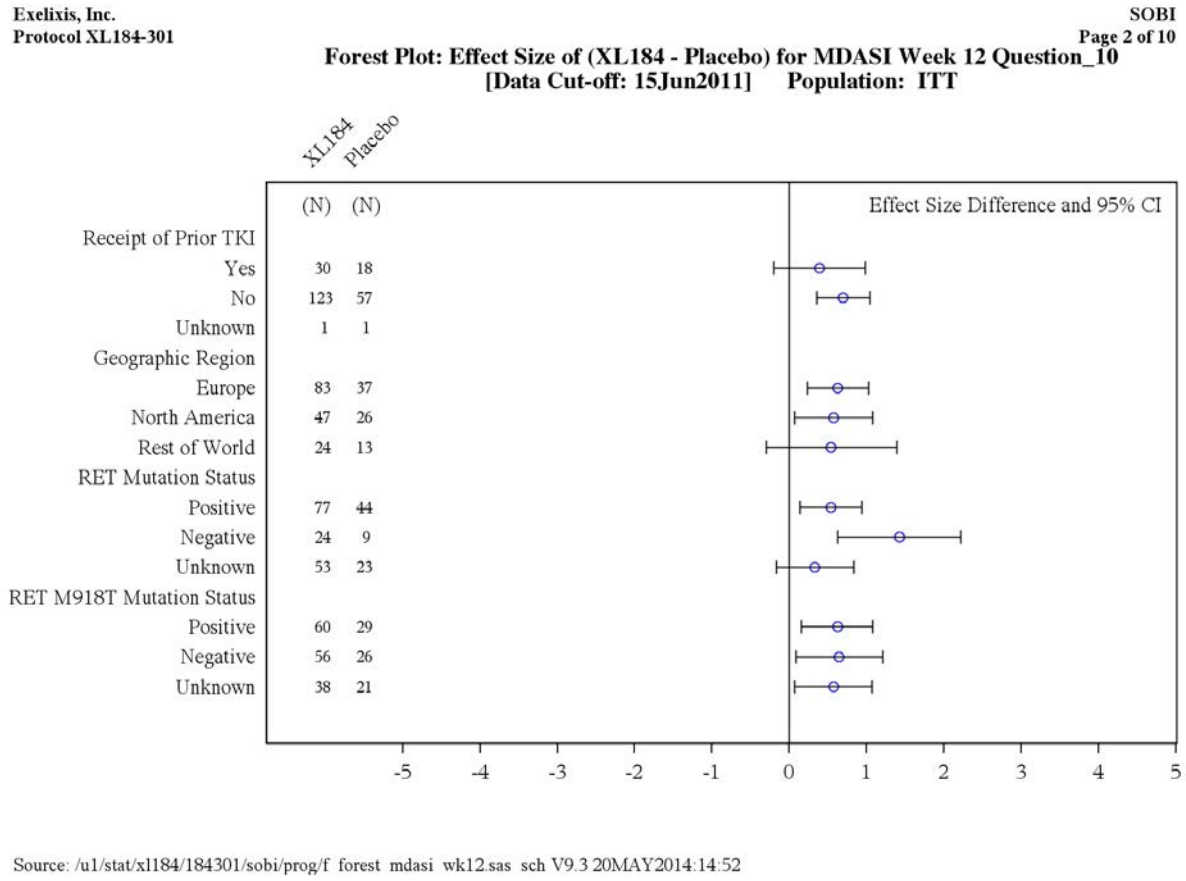


Abbildung 4-111: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

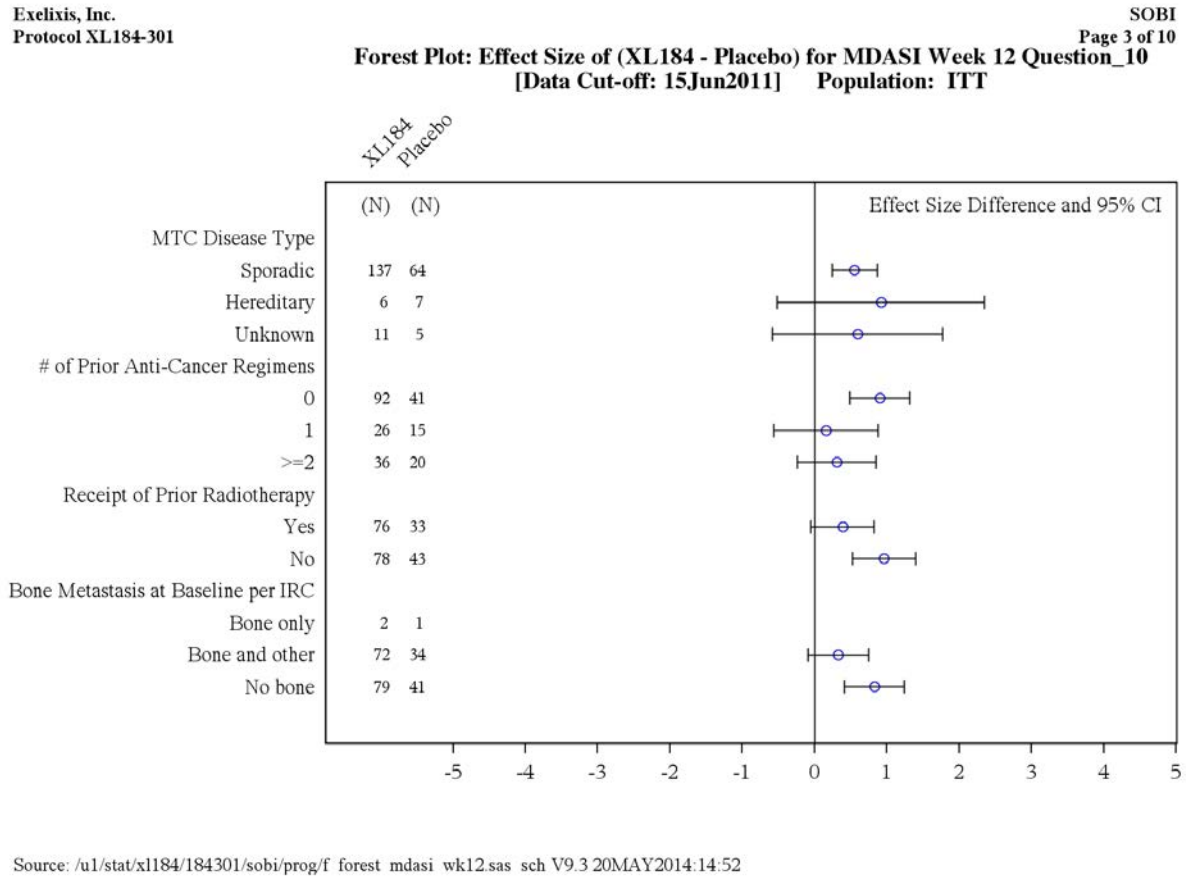


Abbildung 4-112: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

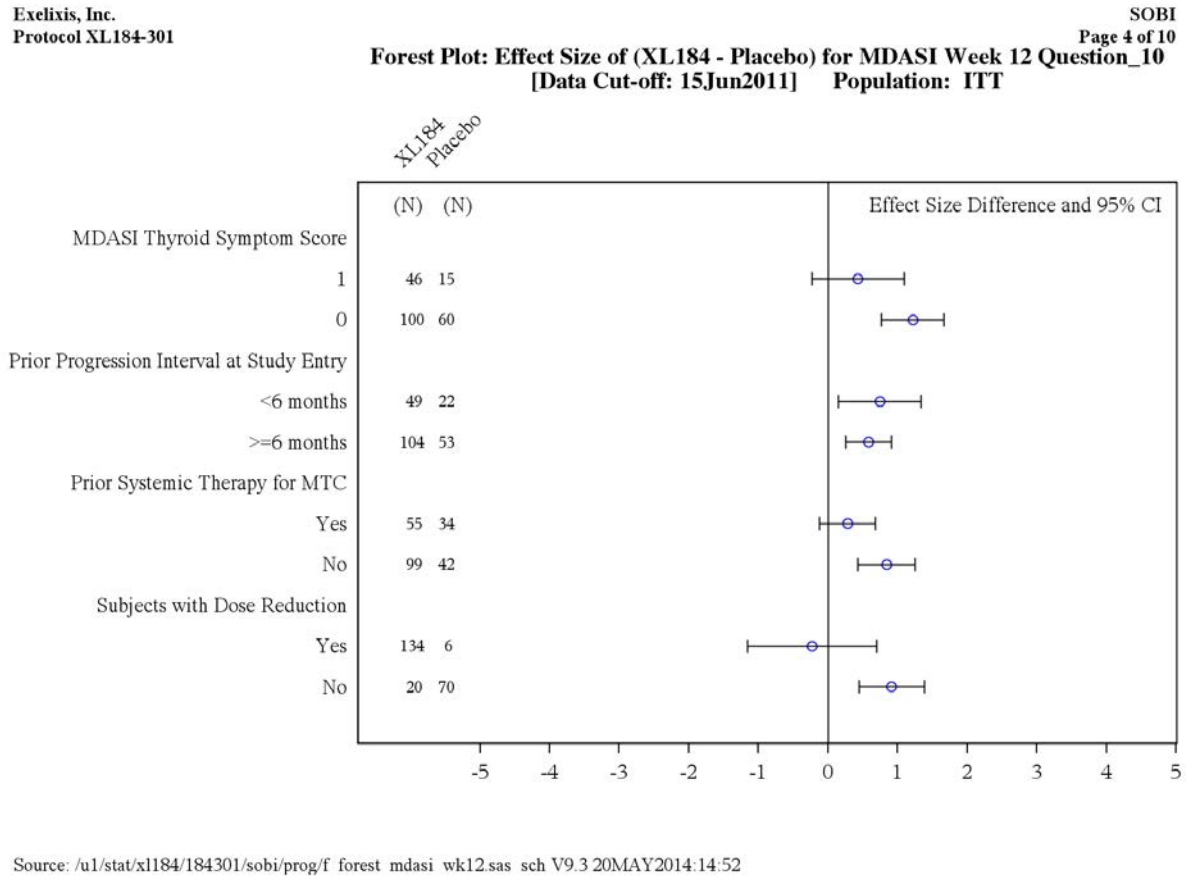


Abbildung 4-113: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

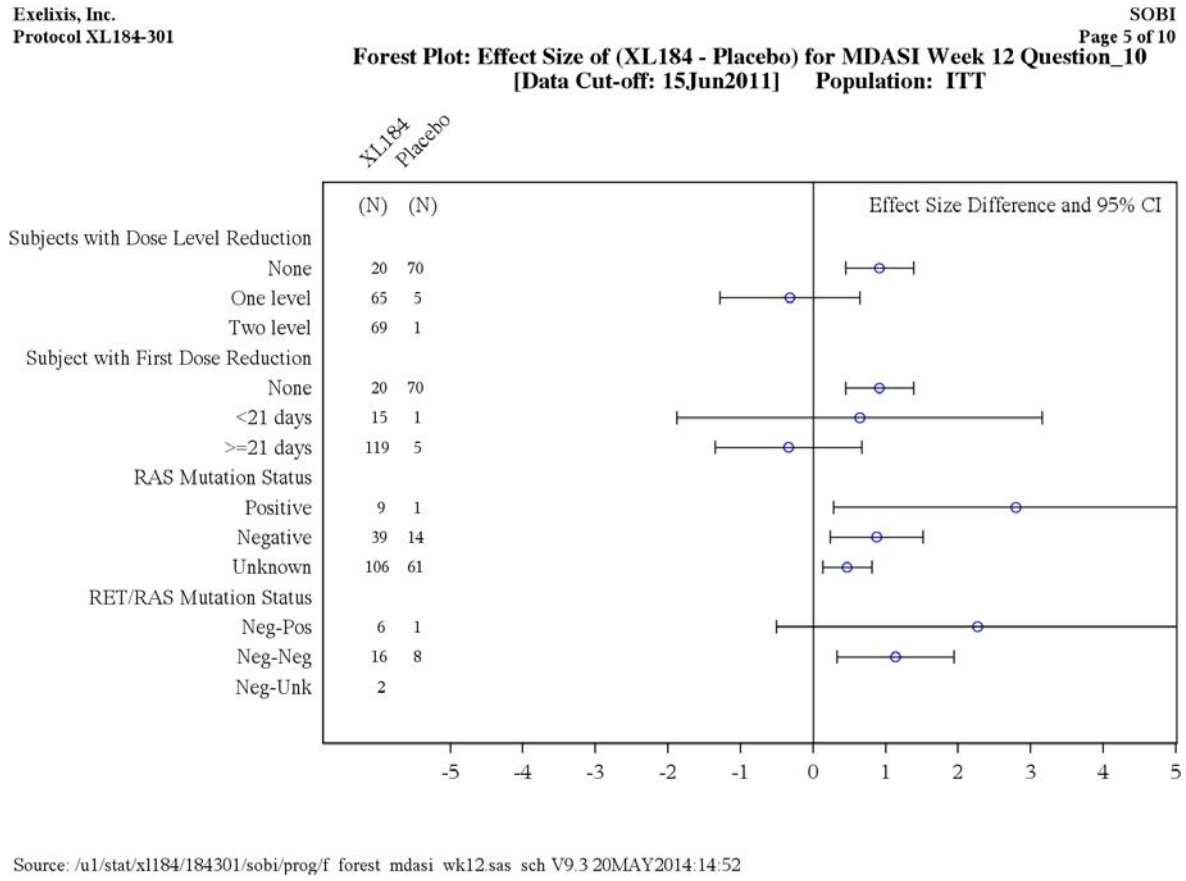


Abbildung 4-114: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-330: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	172	154	101	82	76		
	2,60	4,24	1,92	2,41	2,51	0,14		
	(2,98)	(3,10)	(1,40;2,45)	(2,74)	(2,83)	(-0,45;0,74)	0,61	
			0,66			0,05	(0,32;0,91)	
			<0,0001			0,6270	<,0001	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,2822
≤ 65	156	134	122	80	63	60		
	2,70	4,26	1,93	2,44	2,32	-0,08		
	(2,97)	(3,16)	(1,37;2,49)	(2,81)	(2,66)	(-0,76;0,59)	0,69	
			0,66			-0,03	(0,37;1,01)	
			<0,0001			0,8066	<,0001	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	2,23	4,16	1,88	2,29	3,16	1,00		
	(3,01)	(2,92)	(0,46;3,29)	(2,55)	(3,30)	(-0,23;2,23)	0,31	
			0,66			0,35	(-0,44;1,05)	
			0,0109			0,1038	0,4151	
Altersgruppe 2								
								0,0755
≤45	49	45	41	30	23	21		
	2,61	3,71	1,34	1,97	2,39	0,67		
	(3,01)	(3,29)	(0,33;2,35)	(2,82)	(3,07)	(-0,45;1,78)	0,23	
			0,46			0,23	(-0,31;0,77)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0103			0,2280	0,3999	
45 - 65	107	89	81	50	40	39		
	2,74	4,54	2,23	2,72	2,28	-0,49		
	(2,97)	(3,08)	(1,56;2,91)	(2,79)	(2,44)	(-1,35;0,37)	0,93	
			0,77			-0,17	(0,55;1,32)	
			<0,0001			0,2589	<,0001	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	2,23	4,16	1,88	2,29	3,16	1,00		
	(3,01)	(2,92)	(0,46;3,29)	(2,55)	(3,30)	(-0,23;2,23)	0,31	
			0,66			0,35	(-0,44;1,05)	
			0,0109			0,1038	0,4151	
Geschlecht								
								0,8603
Frauen	57	53	45	35	29	27		
	2,68	4,19	2,00	2,86	3,10	0,11		
	(3,17)	(2,96)	(1,01;2,99)	(3,14)	(2,91)	(-1,05;1,27)	0,60	
			0,63			0,04	(0,11;1,09)	
			0,0002			0,8451	0,0170	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	119	109	66	53	49		
	2,57	4,26	1,89	2,17	2,19	0,16		
	(2,91)	(3,18)	(1,26;2,52)	(2,50)	(2,75)	(-0,53;0,86)	0,62	
			0,68			0,06	(0,25;0,99)	
			<0,0001			0,6374	0,0012	
Ethnie								
								0,0602
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	3,10	3,27	0,21	1,91	3,00	0,88		
	(2,66)	(2,69)	(-1,15;1,58)	(2,34)	(3,32)	(-2,39;4,14)	-0,26	
			0,08			0,34	(-1,34;0,82)	
			0,7394			0,5466	0,6239	
Kaukasisch	175	157	140	90	73	68		
	2,54	4,33	2,09	2,47	2,45	0,06		
	(3,02)	(3,13)	(1,54;2,65)	(2,79)	(2,78)	(-0,52;0,64)	0,69	
			0,71			0,02	(0,39;0,99)	
			<0,0001			0,8412	<,0001	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0043
0	113	103	96	53	48	45		
	2,28	4,50	2,54	1,68	1,67	-0,20		
	(2,86)	(3,06)	(1,92;3,17)	(2,53)	(2,16)	(-1,01;0,61)	0,99	
			0,92			-0,07	(0,61;1,38)	
			<0,0001			0,6198	<,0001	
>=1	83	69	58	48	34	31		
	3,04	3,84	0,90	3,21	3,71	0,65		
	(3,09)	(3,14)	(0,01;1,78)	(2,77)	(3,23)	(-0,23;1,52)	0,08	
			0,30			0,22	(-0,37;0,54)	
			0,0478			0,1430	0,7138	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,3627
Ja	36	37	30	24	18	18		
	2,53	3,65	1,33	2,08	2,28	0,28		
	(2,90)	(3,01)	(0,15;2,52)	(2,41)	(2,42)	(-0,42;0,98)	0,39	
			0,49			0,10	(-0,20;0,98)	
			0,0289			0,4136	0,1903	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	133	123	76	63	57		
	2,50	4,41	2,10	2,50	2,56	0,09		
	(2,91)	(3,12)	(1,51;2,69)	(2,86)	(2,96)	(-0,68;0,85)	0,69	
			0,72			0,03	(0,35;1,04)	
			<0,0001			0,8194	0,0001	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	8,67	4,00	-2,00	3,00	4,00	1,00		
	(1,53)	(4,24)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,9700
Europa	113	91	83	55	40	37		
	2,57	4,84	2,37	2,56	2,95	0,54		
	(2,94)	(3,09)	(1,65;3,10)	(2,97)	(3,04)	(-0,13;1,21)	0,62	
			0,80			0,18	(0,23;1,02)	
			<0,0001			0,1127	0,0023	
Nordamerika	57	57	47	31	28	26		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,67	3,47	1,26	2,23	2,25	-0,38		
	(3,00)	(2,99)	(0,35;2,16)	(2,58)	(2,70)	(-1,50;0,74)	0,57	
			0,44			-0,13	(0,07;1,08)	
			0,0073			0,4859	0,0268	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	2,62	3,79	1,67	2,20	1,79	0,08		
	(3,24)	(3,05)	(0,17;3,16)	(2,27)	(2,36)	(-2,05;2,21)	0,54	
			0,57			0,03	(-0,30;1,39)	
			0,0302			0,9385	0,1995	
RET-Mutationsstatus								
								0,1024
Positiv	97	85	77	58	47	44		
	2,65	3,81	1,40	2,45	2,09	-0,18		
	(3,02)	(2,95)	(0,62;2,19)	(2,75)	(2,58)	(-0,92;0,56)	0,54	
			0,48			-0,06	(0,14;0,94)	
			0,0007			0,6240	0,0086	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	2,37	5,29	3,29	3,00	2,00	-0,67		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,76)	(3,21)	(1,97;4,62)	(2,87)	(2,92)	(-1,75;0,42)	1,42	
			1,18			-0,24	(0,62;2,22)	
			<0,0001			0,1950	0,0010	
Unbekannt	69	59	53	33	26	23		
	2,64	4,36	2,06	2,15	3,46	1,09		
	(3,04)	(3,18)	(1,25;2,86)	(2,75)	(3,09)	(-0,21;2,38)	0,33	
			0,70			0,37	(-0,17;0,83)	
			<0,0001			0,0961	0,1923	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,9627
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,33	4,08	2,08	2,00	2,03	0,41		
	(2,80)	(3,04)	(1,26;2,91)	(2,53)	(2,36)	(-0,23;1,06)	0,62	
			0,77			0,15	(0,15;1,08)	
			<0,0001			0,2009	0,0099	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,94	4,40	1,79	2,33	2,15	-0,15		
	(3,16)	(3,22)	(0,78;2,79)	(2,64)	(2,98)	(-1,43;1,13)	0,64	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,59			-0,05	(0,08;1,21)	
			0,0008			0,8066	0,0253	
Unbekannt	53	45	38	30	23	21		
	2,55	4,24	1,87	3,03	3,61	0,14		
	(3,01)	(3,09)	(0,97;2,76)	(3,08)	(3,04)	(-1,16;1,45)	0,57	
			0,62			0,05	(0,07;1,07)	
			0,0001			0,8218	0,0259	
MTC-Form								
								0,9245
Sporadisch	171	153	137	84	70	64		
	2,65	4,23	1,96	2,17	2,49	0,36		
	(3,02)	(3,06)	(1,40;2,52)	(2,61)	(2,72)	(-0,25;0,97)	0,55	
			0,68			0,12	(0,24;0,87)	
			<0,0001			0,2404	0,0007	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	1,60	2,00	0,00	5,13	2,86	-2,29		
	(1,78)	(2,58)	(-1,99;1,99)	(3,18)	(3,93)	(-5,56;0,99)	0,92	
			0,00			-0,92	(-0,52;2,35)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			1,0000			0,1390	0,1863	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,67	5,67	2,55	2,22	2,40	0,80		
	(3,13)	(3,37)	(0,27;4,82)	(2,54)	(3,21)	(-1,04;2,64)	0,60	
			0,87			0,27	(-0,58;1,77)	
			0,0319			0,2943	0,2943	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,0846
0	117	100	92	53	46	41		
	2,38	4,34	2,22	2,62	2,24	-0,39		
	(2,83)	(3,15)	(1,53;2,90)	(3,04)	(2,90)	(-1,32;0,54)	0,90	
			0,76			-0,13	(0,49;1,31)	
			<0,0001			0,4004	<,0001	
1	32	30	26	18	15	15		
	2,06	3,13	1,23	1,83	2,73	0,87		
	(2,54)	(2,65)	(0,09;2,37)	(1,89)	(2,49)	(-0,28;2,01)	0,16	
			0,53			0,37	(-0,57;0,88)	
			0,0352			0,1265	0,6650	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	42	36	30	21	20		
	3,53	4,79	1,67	2,37	2,95	0,70		
	(3,44)	(3,16)	(0,46;2,87)	(2,65)	(2,94)	(-0,20;1,60)	0,31	
			0,53			0,22	(-0,24;0,85)	
			0,0080			0,1199	0,2654	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,1905
Ja	98	84	76	47	37	33		
	3,34	4,44	1,36	3,45	3,54	0,15		
	(3,17)	(3,00)	(0,58;2,13)	(3,03)	(3,26)	(-0,89;1,20)	0,39	
			0,43			0,05	(-0,05;0,82)	
			0,0008			0,7698	0,0800	
Nein	98	88	78	54	45	43		
	1,87	4,05	2,47	1,50	1,67	0,14		
	(2,59)	(3,20)	(1,77;3,17)	(2,11)	(2,09)	(-0,57;0,85)	0,96	
			1,02			0,06	(0,52;1,40)	
			<0,0001			0,6934	<,0001	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1980
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	4,50	7,00	2,50	5,00	4,00	-1,00		
	(4,95)	(2,83)	(-16,6;21,56)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,3440			n. b.	0,4065	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	80	72	46	38	34		
	2,51	4,09	1,79	2,28	2,71	0,85		
	(2,90)	(3,07)	(1,07;2,52)	(2,62)	(2,94)	(0,04;1,67)	0,33	
			0,64			0,30	(-0,09;0,75)	
			<0,0001			0,0409	0,1193	
Keine Knochenmetastasen	95	89	79	54	43	41		
	2,68	4,36	2,05	2,46	2,30	-0,41		
	(3,05)	(3,12)	(1,26;2,84)	(2,87)	(2,76)	(-1,26;0,44)	0,83	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,69			-0,14	(0,41;1,24)	
			<0,0001			0,3300	0,0001	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,2316
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	5,46	5,61	0,46	5,38	4,33	-0,80		
	(3,01)	(3,31)	(-0,55;1,47)	(2,75)	(2,94)	(-2,37;0,77)	0,43	
			0,16			-0,27	(-0,23;1,09)	
			0,3670			0,2926	0,2016	
Niedrig	127	101	100	78	60	60		
	1,32	3,79	2,71	1,59	1,97	0,27		
	(1,92)	(2,87)	(2,12;3,30)	(2,15)	(2,48)	(-0,34;0,88)	1,22	
			1,35			0,13	(0,77;1,66)	
			<0,0001			0,3844	<,0001	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,5803
<6 Monate	67	54	49	30	24	22		
	2,40	4,41	2,39	2,67	2,79	0,18		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,90)	(3,04)	(1,32;3,45)	(3,09)	(3,27)	(-1,04;1,40)	0,75	
			0,81			0,06	(0,15;1,34)	
			<0,0001			0,7599	0,0151	
≥ 6 Monate	127	117	104	70	57	53		
	2,72	4,19	1,72	2,26	2,26	0,04		
	(3,04)	(3,14)	(1,12;2,32)	(2,60)	(2,46)	(-0,64;0,72)	0,58	
			0,59			0,01	(0,25;0,91)	
			<0,0001			0,9120	0,0007	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0662
Ja	71	64	55	46	35	34		
	2,90	3,91	1,40	2,17	2,71	0,59		
	(3,22)	(3,05)	(0,54;2,26)	(2,42)	(2,62)	(0,01;1,17)	0,28	
			0,48			0,20	(-0,12;0,68)	
			0,0019			0,0459	0,1721	
Nein	125	108	99	55	47	42		
	2,43	4,44	2,21	2,60	2,36	-0,21		
	(2,84)	(3,13)	(1,55;2,88)	(2,99)	(2,99)	(-1,19;0,76)	0,84	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,77			-0,07	(0,43;1,25)	
			<0,0001			0,6586	<,0001	
RAS Mutationsstatus								
								0,2337
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	1,73	3,73	3,11	4,50	0,00	-3,00		
	(2,20)	(3,04)	(1,37;4,85)	(2,12)	n. b.	(n. b.;n. b.)	2,79	
			1,42			-1,37	(0,28;5,30)	
			0,0033			n. b.	0,0334	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	2,76	4,91	2,36	2,79	2,47	-0,14		
	(2,99)	(2,82)	(1,29;3,43)	(2,39)	(2,56)	(-0,92;0,64)	0,87	
			0,82			-0,05	(0,23;1,51)	
			<0,0001			0,6987	0,0084	
Unbekannt	140	116	106	85	66	61		
	2,62	4,03	1,66	2,29	2,56	0,26		
	(3,03)	(3,20)	(1,02;2,30)	(2,81)	(2,90)	(-0,45;0,98)	0,47	
			0,56			0,09	(0,13;0,81)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,4651	0,0064	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,4861
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	1,88	3,00	2,50	4,50	0,00	-3,00		
	(2,47)	(3,30)	(-0,05;5,05)	(2,12)	n. b.	(n. b.;n. b.)	2,26	
			1,03			-1,23	(-0,51;5,03)	
			0,0531			n. b.	0,0902	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,89	5,94	3,00	2,63	2,25	-0,38		
	(2,96)	(2,73)	(1,34;4,66)	(3,02)	(3,01)	(-1,37;0,62)	1,13	
			1,01			-0,13	(0,33;1,94)	
			0,0016			0,4015	0,0078	
Neg-Unb	3 0,33 (0,58)	2 8,50 (2,12)	2 8,00 (-4,71;20,71) n. b. 0,0792	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q10.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

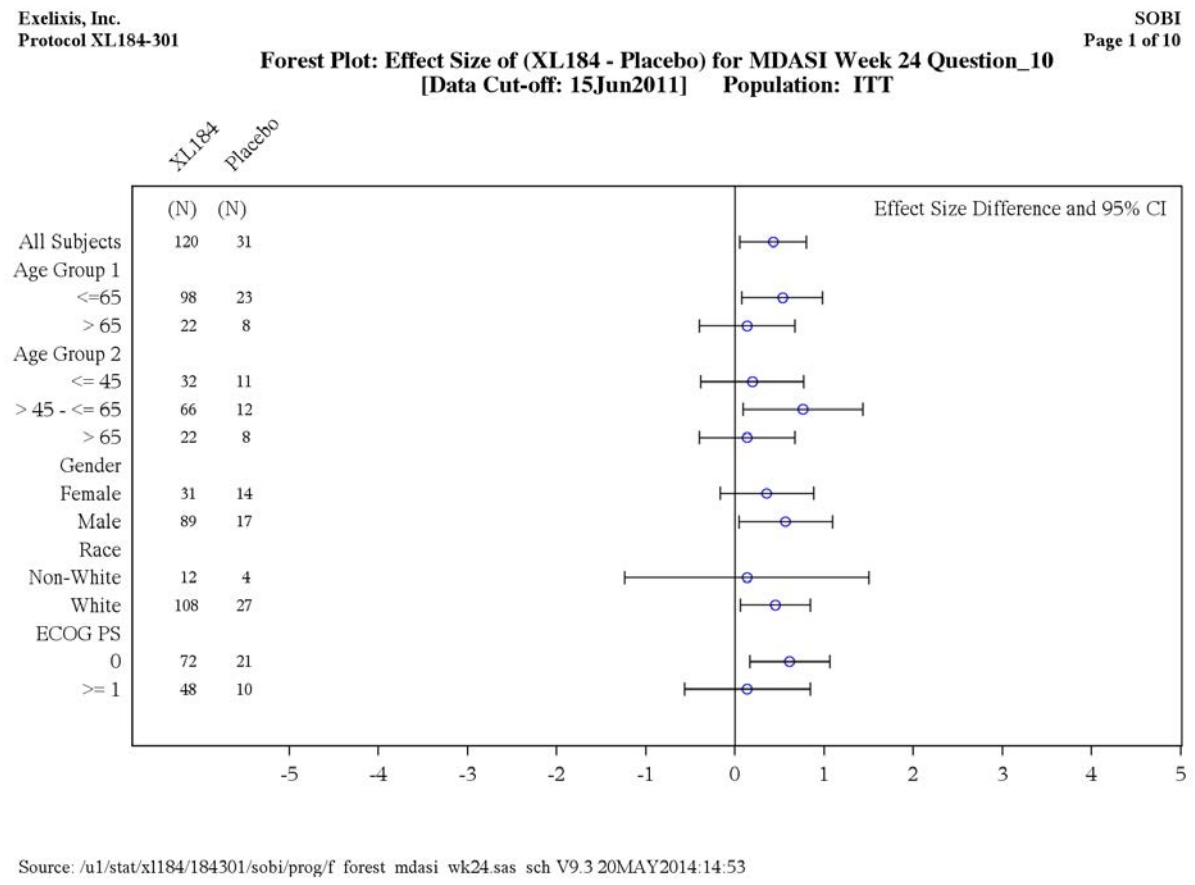


Abbildung 4-115: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

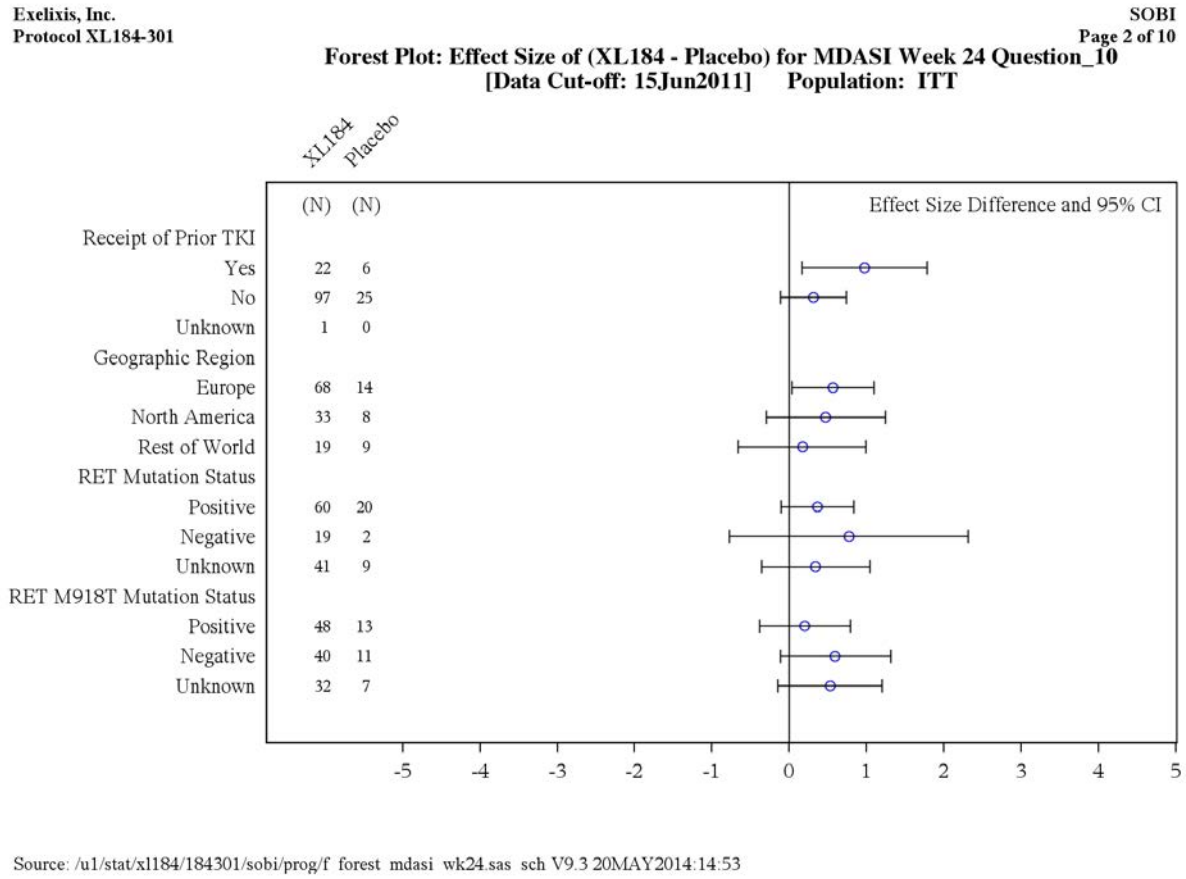


Abbildung 4-116: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

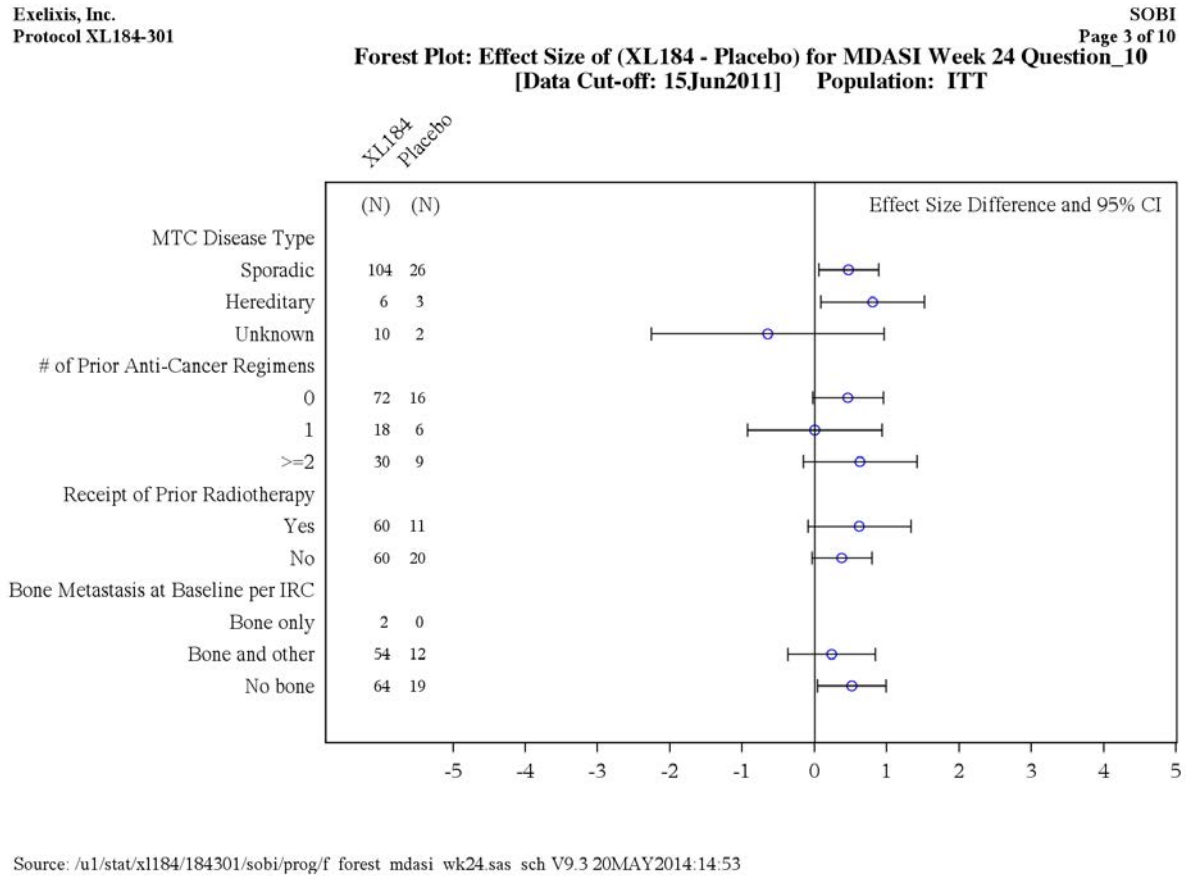


Abbildung 4-117: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

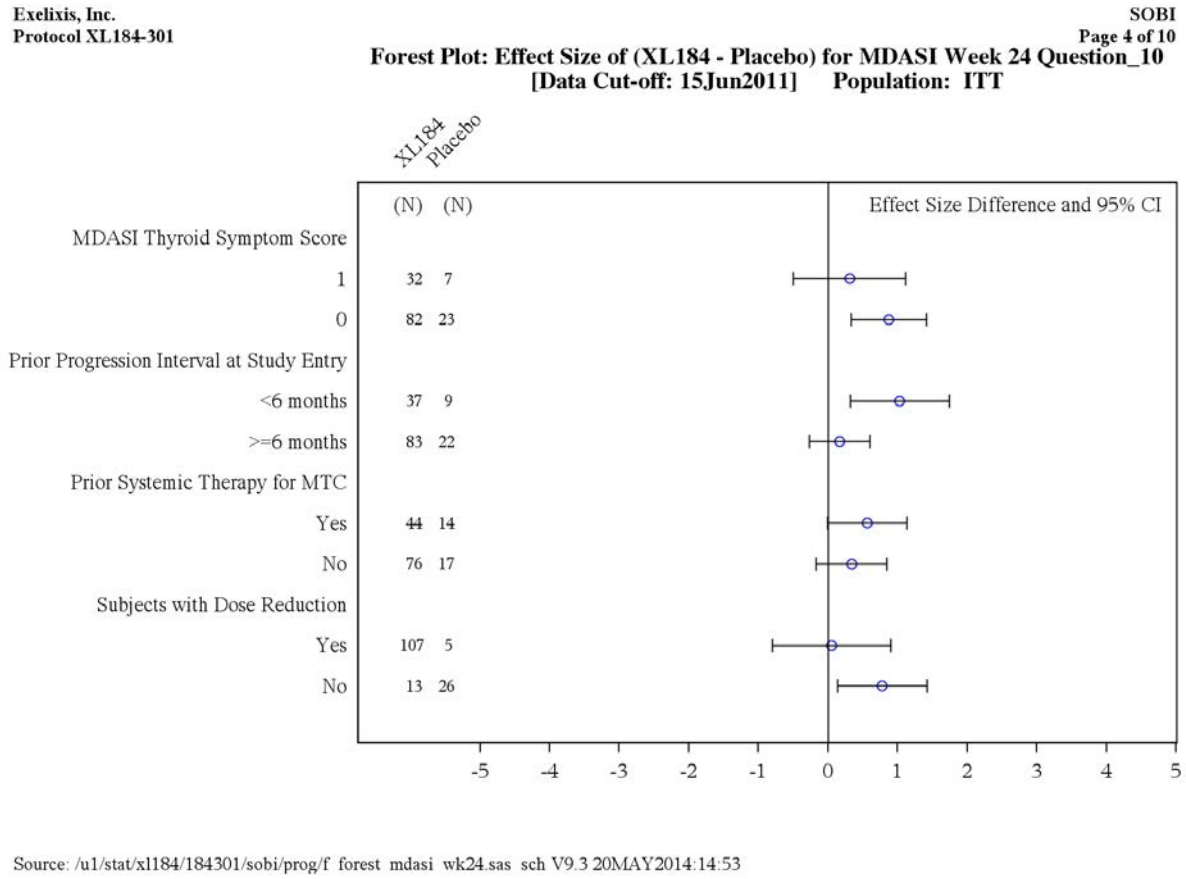


Abbildung 4-118: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

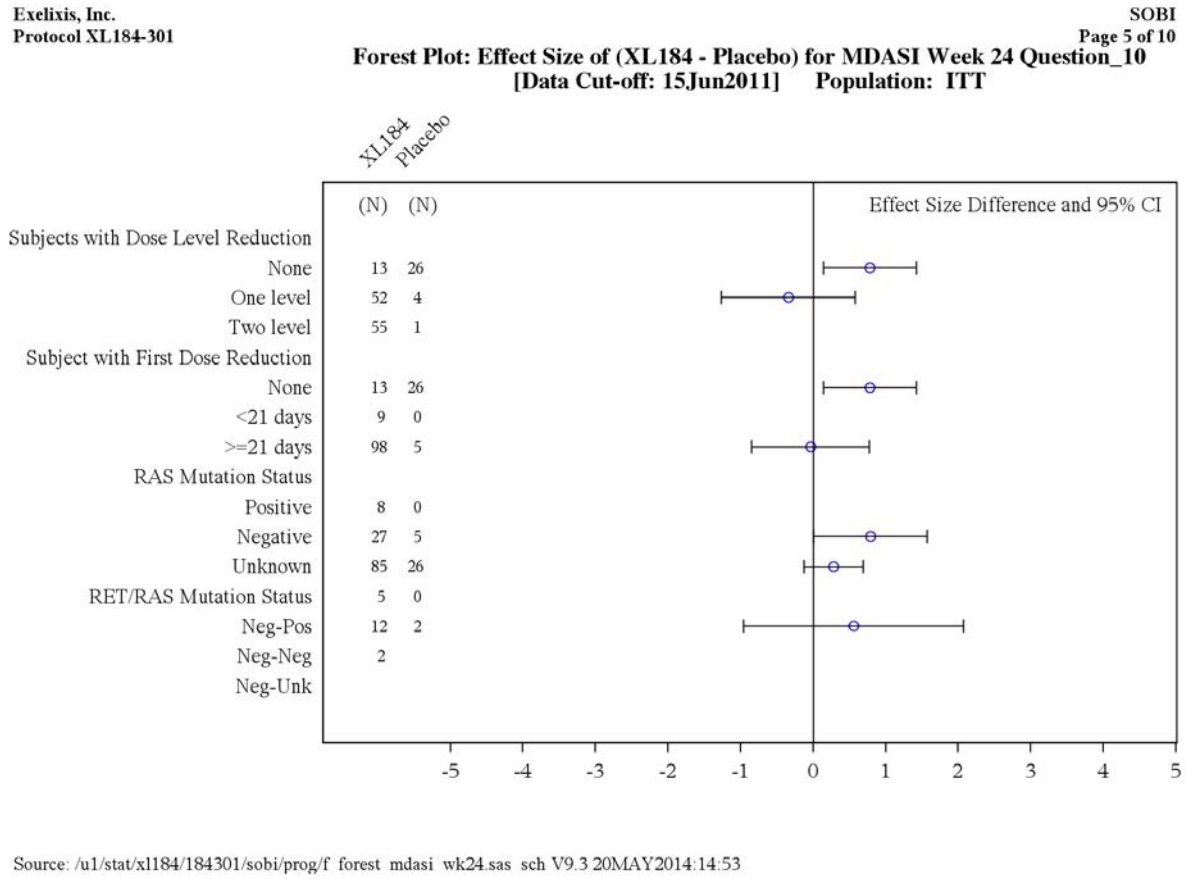


Abbildung 4-119: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24

Quelle: f8.1_q10_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-331: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Mundtrockenheit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	135	120	101	33	31		
	2,60	3,16	1,04	2,41	2,00	-0,19		
	(2,98)	(2,93)	(0,53;1,55)	(2,74)	(2,40)	(-1,01;0,62)	0,43	
			0,36			-0,07	(0,05;0,80)	
			<0,0001			0,6320	0,0255	
Altersgruppe 1								
								0,3714
<= 65	156	109	98	80	24	23		
	2,70	3,16	1,02	2,44	1,67	-0,52		
	(2,97)	(2,92)	(0,41;1,64)	(2,81)	(1,97)	(-1,39;0,34)	0,53	
			0,35			-0,18	(0,07;0,98)	
			0,0014			0,2234	0,0234	
> 65	40	26	22	21	9	8		
	2,23	3,15	1,14	2,29	2,89	0,75		
	(3,01)	(3,03)	(0,54;1,74)	(2,55)	(3,26)	(-1,52;3,02)	0,13	
			0,40			0,26	(-0,40;0,67)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0008			0,4598	0,6060	
Altersgruppe 2								
								0,3092
<=45	49	36	32	30	12	11		
	2,61	2,86	0,47	1,97	1,17	-0,09		
	(3,01)	(2,74)	(-0,49;1,43)	(2,82)	(1,53)	(-1,01;0,83)	0,19	
			0,16			-0,03	(-0,39;0,77)	
			0,3272			0,8309	0,5108	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,74	3,30	1,29	2,72	2,17	-0,92		
	(2,97)	(3,01)	(0,49;2,08)	(2,79)	(2,29)	(-2,46;0,63)	0,76	
			0,44			-0,31	(0,09;1,43)	
			0,0019			0,2178	0,0275	
> 65	40	26	22	21	9	8		
	2,23	3,15	1,14	2,29	2,89	0,75		
	(3,01)	(3,03)	(0,54;1,74)	(2,55)	(3,26)	(-1,52;3,02)	0,13	
			0,40			0,26	(-0,40;0,67)	
			0,0008			0,4598	0,6060	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,6901
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	2,68	3,63	1,55	2,86	2,43	0,43		
	(3,17)	(2,85)	(0,55;2,55)	(3,14)	(2,50)	(-0,85;1,70)	0,35	
			0,49			0,14	(-0,17;0,88)	
			0,0035			0,4807	0,1839	
Männer	139	97	89	66	19	17		
	2,57	2,97	0,87	2,17	1,68	-0,71		
	(2,91)	(2,95)	(0,26;1,47)	(2,50)	(2,33)	(-1,82;0,41)	0,56	
			0,31			-0,25	(0,04;1,09)	
			0,0053			0,1991	0,0340	
Ethnie								
								0,5516
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,10	2,62	0,08	1,91	1,80	-0,25		
	(2,66)	(2,18)	(-1,80;1,97)	(2,34)	(1,64)	(-3,78;3,28)	0,13	
			0,03			-0,10	(-1,24;1,50)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,9243			0,8361	0,8410	
Kaukasisch	175	122	108	90	28	27		
	2,54	3,21	1,15	2,47	2,04	-0,19		
	(3,02)	(3,00)	(0,61;1,68)	(2,79)	(2,53)	(-1,08;0,71)	0,45	
			0,39			-0,06	(0,06;0,84)	
			<0,0001			0,6752	0,0237	
ECOG-PS								
								0,2679
0	113	79	72	53	21	21		
	2,28	3,18	1,21	1,68	1,29	-0,48		
	(2,86)	(2,88)	(0,59;1,83)	(2,53)	(2,33)	(-1,44;0,49)	0,61	
			0,44			-0,17	(0,16;1,06)	
			0,0002			0,3139	0,0084	
>1	83	56	48	48	12	10		
	3,04	3,13	0,79	3,21	3,25	0,40		
	(3,09)	(3,02)	(-0,11;1,70)	(2,77)	(2,05)	(-1,36;2,16)	0,13	
			0,27			0,13	(-0,57;0,84)	
			0,0847			0,6193	0,7104	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,2177
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,53	3,32	1,64	2,08	1,00	-1,00		
	(2,90)	(3,09)	(0,51;2,76)	(2,41)	(2,00)	(-2,15;0,15)	0,97	
			0,60			-0,37	(0,16;1,78)	
			0,0064			0,0756	0,0210	
Nein	157	106	97	76	27	25		
	2,50	3,05	0,91	2,50	2,22	0,00		
	(2,91)	(2,83)	(0,32;1,49)	(2,86)	(2,45)	(-0,99;0,99)	0,31	
			0,31			0,00	(-0,12;0,74)	
			0,0027			1,0000	0,1519	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	8,67	10,00	1,00	3,00				
	(1,53)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,6959
Europa	113	75	68	55	15	14		
	2,57	3,43	1,22	2,56	1,80	-0,43		
	(2,94)	(3,13)	(0,54;1,90)	(2,97)	(2,14)	(-1,38;0,52)	0,56	
			0,41			-0,15	(0,03;1,09)	
			0,0006			0,3491	0,0376	
Nordamerika	57	41	33	31	9	8		
	2,67	2,88	0,61	2,23	1,56	-0,75		
	(3,00)	(2,68)	(-0,37;1,58)	(2,58)	(2,92)	(-3,10;1,60)	0,47	
			0,21			-0,26	(-0,30;1,24)	
			0,2145			0,4758	0,2201	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,62	2,68	1,16	2,20	2,78	0,67		
	(3,24)	(2,60)	(-0,33;2,64)	(2,27)	(2,33)	(-1,22;2,55)	0,17	
			0,40			0,23	(-0,66;0,99)	
			0,1184			0,4379	0,6789	
RET-Mutationsstatus								
								0,8731

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	68	60	58	21	20		
	2,65	2,85	0,65	2,45	1,76	-0,40		
	(3,02)	(2,65)	(-0,07;1,37)	(2,75)	(2,28)	(-1,46;0,66)	0,36	
			0,22			-0,14	(-0,11;0,83)	
			0,0757			0,4378	0,1312	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,37	3,65	1,63	3,00	4,00	-0,50		
	(2,76)	(3,27)	(0,27;3,00)	(2,87)	(1,41)	(-6,85;5,85)	0,77	
			0,59			-0,18	(-0,78;2,31)	
			0,0218			0,5000	0,3122	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	2,64	3,36	1,34	2,15	2,10	0,33		
	(3,04)	(3,16)	(0,44;2,25)	(2,75)	(2,77)	(-1,55;2,22)	0,34	
			0,45			0,11	(-0,36;1,04)	
			0,0047			0,6938	0,3335	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5759
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,33	2,72	0,77	2,00	1,64	0,23		
	(2,80)	(2,54)	(-0,02;1,56)	(2,53)	(2,17)	(-0,82;1,28)	0,20	
			0,28			0,09	(-0,39;0,79)	
			0,0558			0,6410	0,5014	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,94	3,69	1,15	2,33	1,92	-0,64		
	(3,16)	(3,29)	(0,14;2,16)	(2,64)	(2,35)	(-2,72;1,45)	0,59	
			0,38			-0,21	(-0,12;1,31)	
			0,0271			0,5124	0,1026	
Unbekannt	53	37	32	30	7	7		
	2,55	3,14	1,31	3,03	2,86	-0,29		
	(3,01)	(2,95)	(0,39;2,24)	(3,08)	(3,02)	(-1,56;0,99)	0,53	
			0,43			-0,09	(-0,15;1,20)	
			0,0070			0,6036	0,1217	
MTC-Form								
								0,3010
Sporadisch	171	116	104	84	28	26		
	2,65	3,17	1,17	2,17	1,79	-0,19		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,02)	(2,94)	(0,61;1,74)	(2,61)	(2,36)	(-1,10;0,71)	0,47	
			0,41			-0,07	(0,06;0,89)	
			<0,0001			0,6661	0,0266	
Hereditär	10	8	6	8	3	3		
	1,60	2,75	0,33	5,13	4,00	-1,67		
	(1,78)	(3,33)	(-0,52;1,19)	(3,18)	(3,00)	(-5,46;2,13)	0,80	
			0,13			-0,67	(0,09;1,52)	
			0,3632			0,1994	0,0331	
Unbekannt	15	11	10	9	2	2		
	2,67	3,27	0,10	2,22	2,00	2,00		
	(3,13)	(2,76)	(-1,94;2,14)	(2,54)	(1,41)	(-10,7;14,71)	-0,65	
			0,03			0,68	(-2,26;0,96)	
			0,9140			0,2952	0,3912	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,4807
0	117	80	72	53	18	16		
	2,38	2,86	0,83	2,62	1,72	-0,50		
	(2,83)	(2,80)	(0,21;1,46)	(3,04)	(2,30)	(-1,75;0,75)	0,46	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,29			-0,17	(-0,03;0,95)	
			0,0094			0,4058	0,0666	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,06	2,38	0,67	1,83	2,67	0,67		
	(2,54)	(2,44)	(-0,31;1,65)	(1,89)	(2,73)	(-2,35;3,68)	0,00	
			0,29			0,29	(-0,93;0,93)	
			0,1693			0,5946	1,0000	
>=2	47	34	30	30	9	9		
	3,53	4,32	1,77	2,37	2,11	-0,22		
	(3,44)	(3,24)	(0,44;3,09)	(2,65)	(2,57)	(-1,42;0,98)	0,63	
			0,56			-0,07	(-0,16;1,42)	
			0,0108			0,6811	0,1132	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,3642
Ja	98	67	60	47	13	11		
	3,34	3,82	0,93	3,45	2,31	-1,00		
	(3,17)	(3,17)	(0,03;1,84)	(3,03)	(2,72)	(-2,73;0,73)	0,62	
			0,30			-0,32	(-0,09;1,33)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0431			0,2258	0,0855	
Nein	98	68	60	54	20	20		
	1,87	2,50	1,15	1,50	1,80	0,25		
	(2,59)	(2,52)	(0,64;1,66)	(2,11)	(2,21)	(-0,66;1,16)	0,37	
			0,47			0,10	(-0,04;0,79)	
			<0,0001			0,5718	0,0791	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,4290
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	4,50	5,00	0,50	5,00				
	(4,95)	(4,24)	(-5,85;6,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	61	54	46	13	12		
	2,51	2,89	1,48	2,28	1,92	0,83		
	(2,90)	(2,97)	(0,74;2,23)	(2,62)	(2,63)	(-0,67;2,34)	0,23	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,53			0,30	(-0,37;0,84)	
			0,0002			0,2483	0,4501	
Keine Knochenmetastasen	95	72	64	54	20	19		
	2,68	3,33	0,69	2,46	2,05	-0,84		
	(3,05)	(2,87)	(-0,04;1,42)	(2,87)	(2,31)	(-1,77;0,08)	0,51	
			0,23			-0,28	(0,04;0,99)	
			0,0639			0,0723	0,0348	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,4693
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	5,46	4,75	0,19	5,38	3,43	-0,71		
	(3,01)	(3,18)	(-0,88;1,26)	(2,75)	(2,64)	(-2,20;0,77)	0,31	
			0,06			-0,24	(-0,50;1,11)	
			0,7231			0,2832	0,4437	
Niedrig	127	82	82	78	23	23		
	1,32	2,65	1,45	1,59	1,43	-0,30		
	(1,92)	(2,41)	(0,93;1,98)	(2,15)	(2,06)	(-1,19;0,58)	0,87	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,72			-0,15	(0,33;1,41)	
			<0,0001			0,4849	0,0018	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,0331
<6 Monate	67	41	37	30	10	9		
	2,40	3,07	1,49	2,67	2,60	-1,56		
	(2,90)	(2,97)	(0,53;2,44)	(3,09)	(2,55)	(-3,48;0,37)	1,03	
			0,50			-0,53	(0,32;1,74)	
			0,0032			0,0995	0,0055	
≥ 6 Monate	127	94	83	70	23	22		
	2,72	3,19	0,84	2,26	1,74	0,36		
	(3,04)	(2,92)	(0,23;1,46)	(2,60)	(2,34)	(-0,47;1,20)	0,17	
			0,29			0,13	(-0,27;0,60)	
			0,0075			0,3773	0,4510	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,5436
Ja	71	50	44	46	14	14		
	2,90	3,40	1,36	2,17	2,00	-0,29		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,22)	(3,12)	(0,45;2,28)	(2,42)	(2,29)	(-1,12;0,54)	0,56	
			0,47			-0,10	(-0,01;1,13)	
			0,0044			0,4702	0,0538	
Nein	125	85	76	55	19	17		
	2,43	3,01	0,86	2,60	2,00	-0,12		
	(2,84)	(2,82)	(0,23;1,48)	(2,99)	(2,54)	(-1,54;1,30)	0,34	
			0,30			-0,04	(-0,17;0,84)	
			0,0076			0,8626	0,1864	
RAS Mutationsstatus								
								0,3175
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	1,73	3,40	3,13	4,50				
	(2,20)	(3,75)	(0,11;6,14)	(2,12)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			1,43			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,0439			n. b.	n. b.	
Negativ	45	31	27	14	5	5		
	2,76	3,55	1,26	2,79	2,80	-1,00		
	(2,99)	(2,75)	(0,32;2,20)	(2,39)	(2,28)	(-2,52;0,52)	0,79	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,44			-0,35	(0,00;1,57)	
			0,0107			0,1419	0,0488	
Unbekannt	140	94	85	85	28	26		
	2,62	3,00	0,78	2,29	1,86	-0,04		
	(3,03)	(2,91)	(0,17;1,39)	(2,81)	(2,43)	(-0,99;0,91)	0,28	
			0,26			-0,01	(-0,13;0,69)	
			0,0132			0,9344	0,1849	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	1,88	2,29	2,20	4,50				
	(2,47)	(3,50)	(-1,25;5,65)	(2,12)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,90			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1509			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,89	4,36	1,17	2,63	4,00	-0,50		
	(2,96)	(3,00)	(-0,63;2,96)	(3,02)	(1,41)	(-6,85;5,85)	0,56	
			0,39			-0,17	(-0,96;2,07)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1801			0,5000	0,4364	
Neg-Unb	3 0,33 (0,58)	2 3,50 (4,95)	2 3,00 (-35,1;41,12) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q10.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

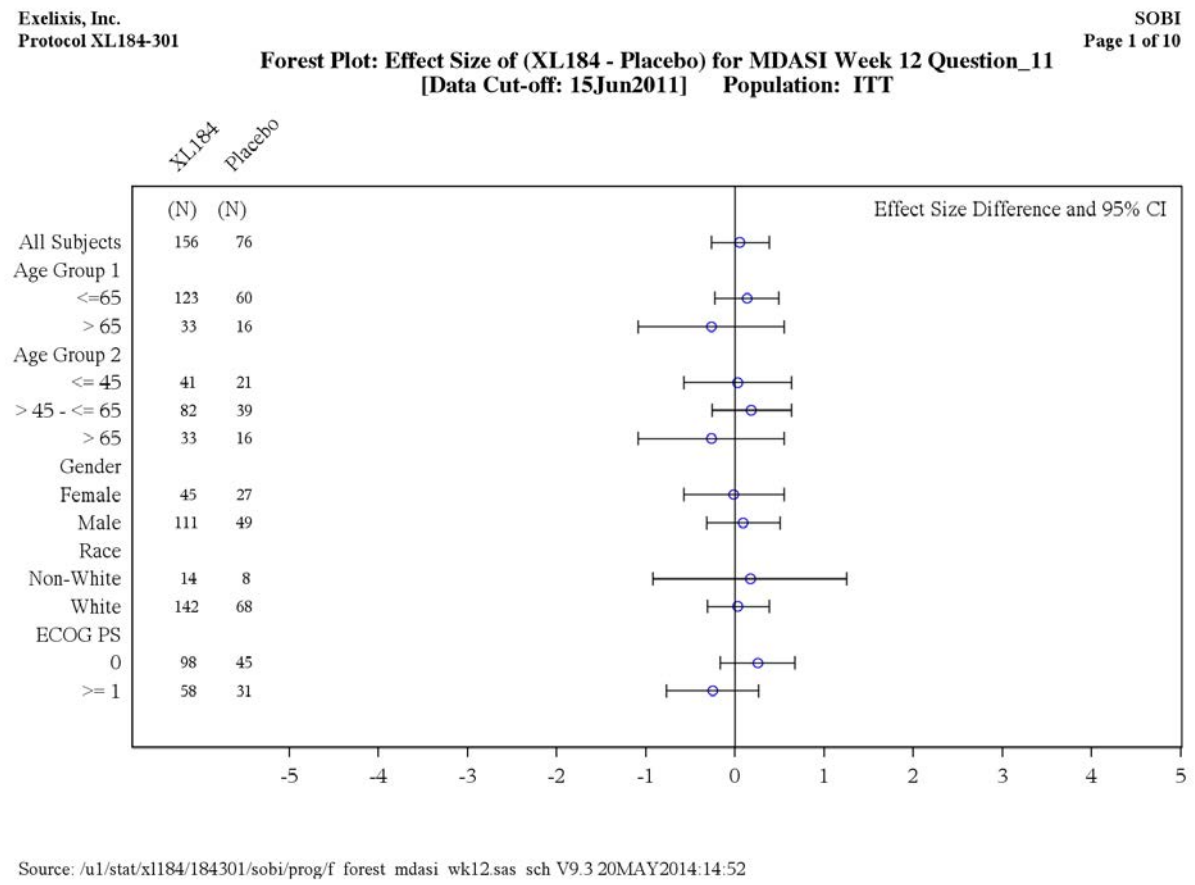


Abbildung 4-120: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

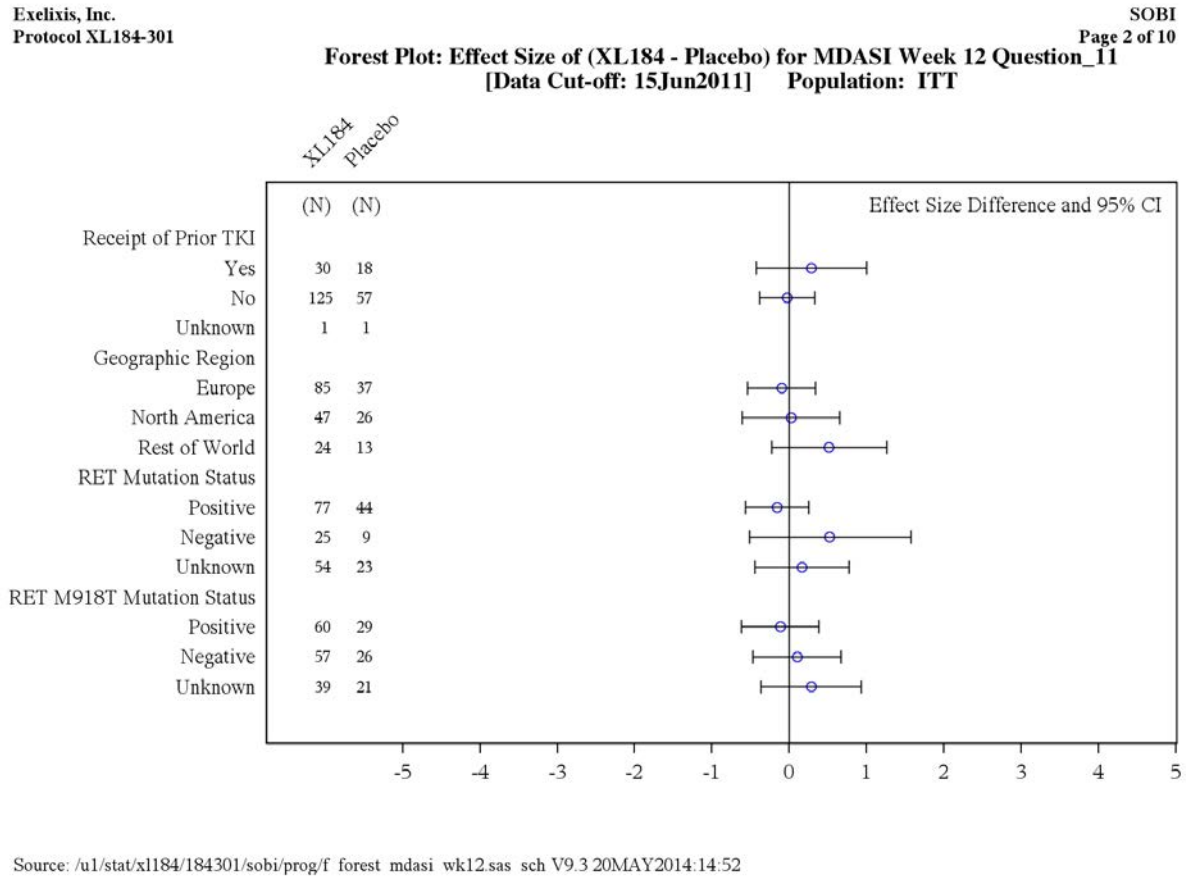


Abbildung 4-121: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

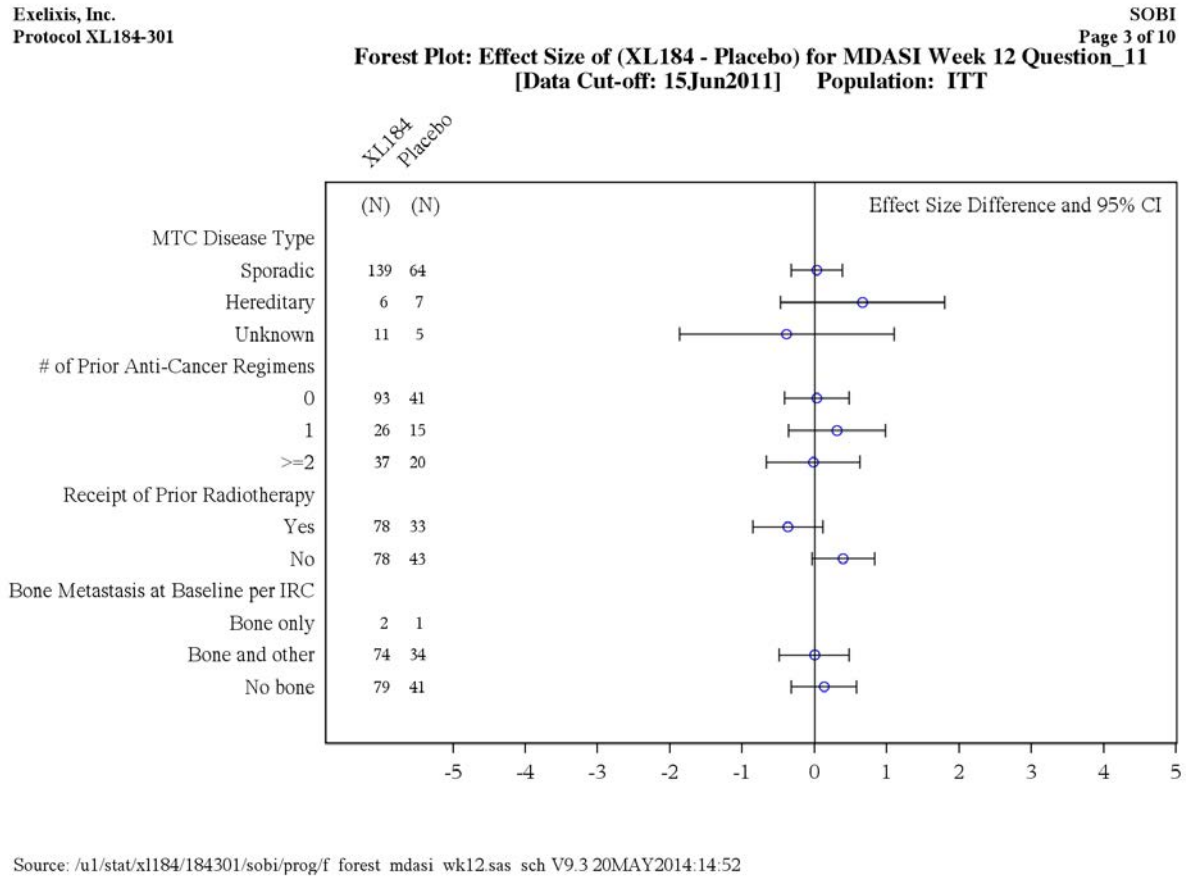


Abbildung 4-122: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

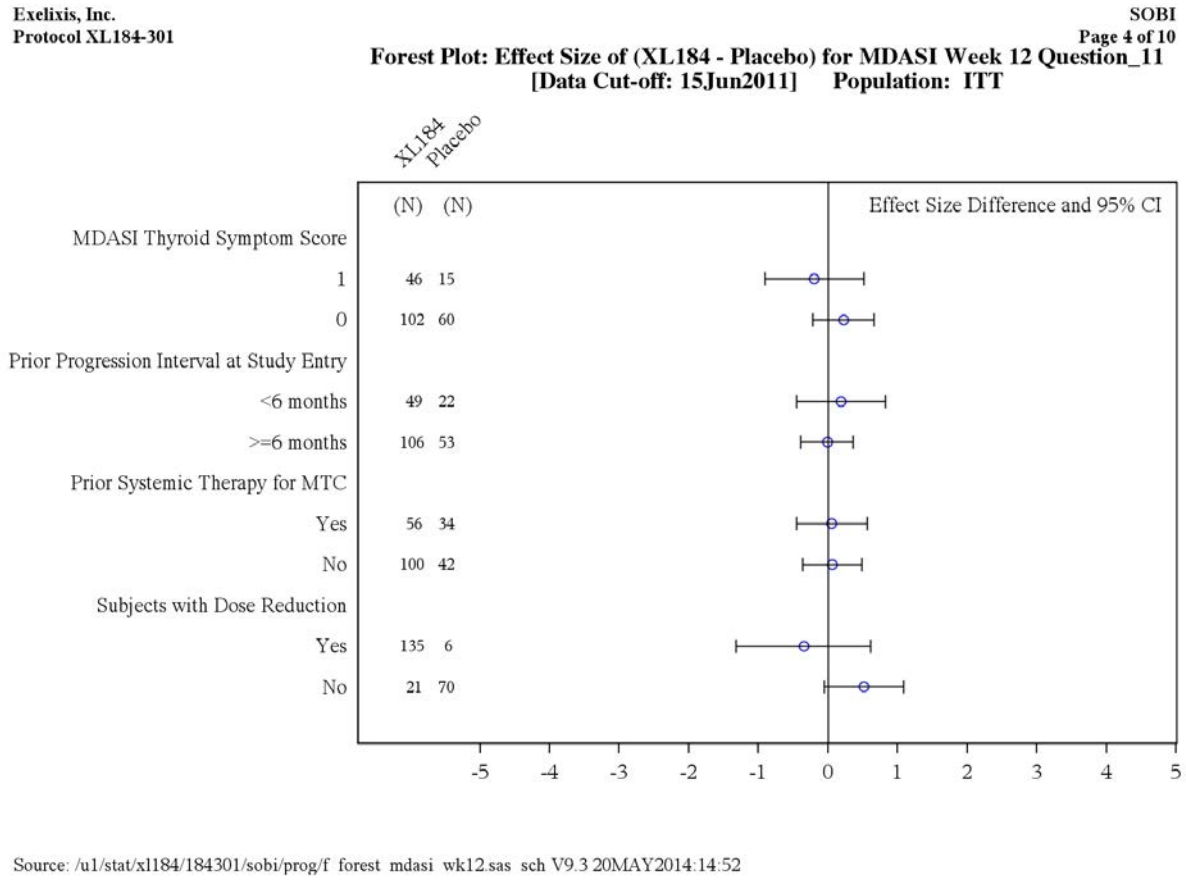


Abbildung 4-123: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

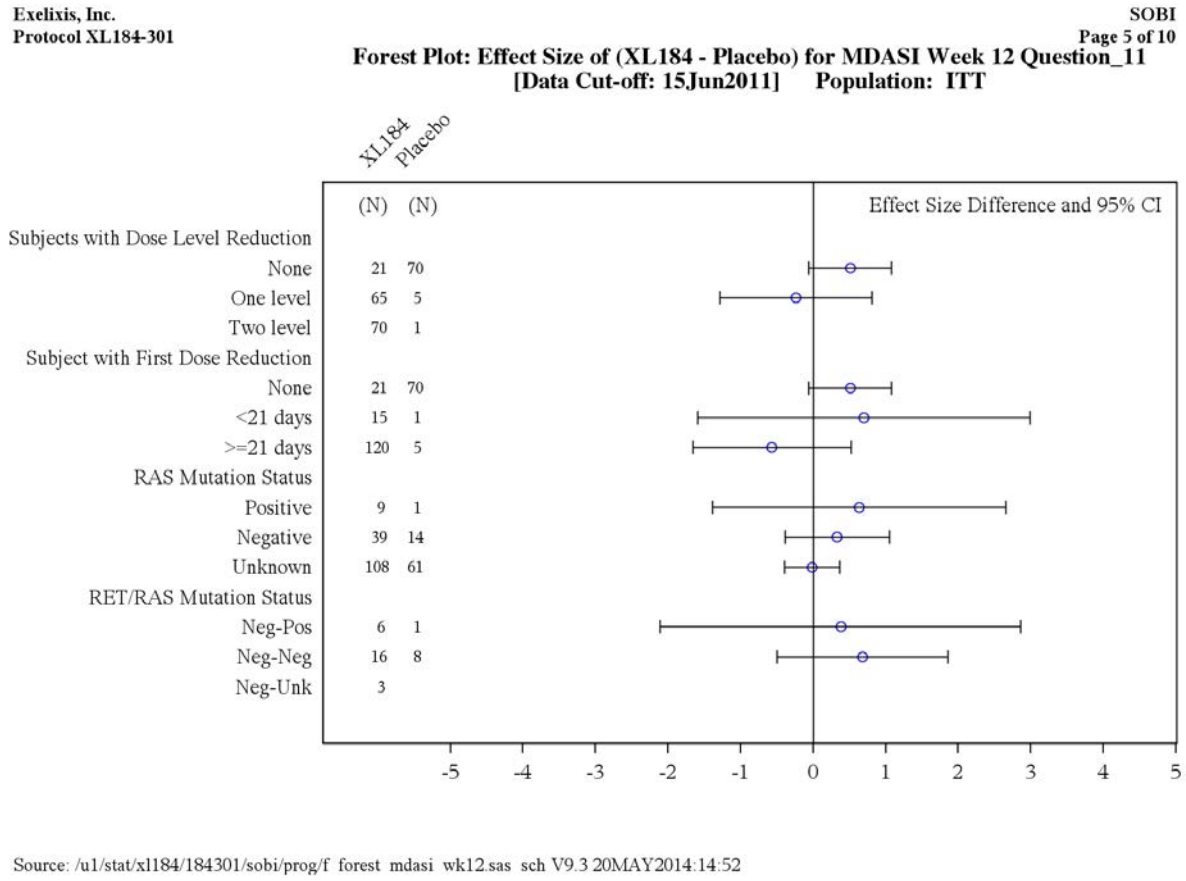


Abbildung 4-124: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-332: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	174	156	100	82	76		
	2,40	2,99	0,49	2,24	2,54	0,36		
	(2,70)	(3,08)	(-0,04;1,02)	(2,49)	(2,68)	(-0,21;0,92)	0,05	
			0,19			0,14	(-0,27;0,38)	
			0,0673			0,2127	0,7489	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,3490
≤ 65	156	135	123	80	63	60		
	2,56	3,19	0,45	2,53	2,40	0,10		
	(2,70)	(3,20)	(-0,15;1,04)	(2,55)	(2,56)	(-0,52;0,72)	0,13	
			0,17			0,04	(-0,23;0,49)	
			0,1384			0,7471	0,4710	
> 65	40	39	33	20	19	16		
	1,75	2,33	0,67	1,10	3,00	1,31		
	(2,63)	(2,55)	(-0,56;1,90)	(1,86)	(3,07)	(-0,06;2,68)	-0,27	
			0,28			0,55	(-1,09;0,55)	
			0,2780			0,0595	0,5124	
Altersgruppe 2								
								0,5831
≤45	49	45	41	30	23	21		
	2,27	3,31	0,68	2,17	2,48	0,62		
	(2,51)	(3,14)	(-0,19;1,56)	(2,28)	(2,79)	(-0,59;1,83)	0,03	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,28			0,26	(-0,58;0,63)	
			0,1223			0,2980	0,9309	
45 - 65	107	90	82	50	40	39		
	2,70	3,12	0,33	2,74	2,35	-0,18		
	(2,78)	(3,25)	(-0,46;1,12)	(2,70)	(2,46)	(-0,90;0,54)	0,18	
			0,12			-0,07	(-0,26;0,63)	
			0,4074			0,6170	0,4168	
> 65	40	39	33	20	19	16		
	1,75	2,33	0,67	1,10	3,00	1,31		
	(2,63)	(2,55)	(-0,56;1,90)	(1,86)	(3,07)	(-0,06;2,68)	-0,27	
			0,28			0,55	(-1,09;0,55)	
			0,2780			0,0595	0,5124	
Geschlecht								
								0,7661
Frauen	57	53	45	34	29	27		
	3,02	3,45	0,36	2,35	3,00	0,41		
	(3,20)	(2,98)	(-0,80;1,51)	(2,45)	(2,67)	(-0,59;1,40)	-0,02	
			0,12			0,14	(-0,58;0,55)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,5388			0,4077	0,9505	
Männer	139	121	111	66	53	49		
	2,14	2,79	0,55	2,18	2,28	0,33		
	(2,43)	(3,11)	(-0,04;1,14)	(2,52)	(2,68)	(-0,38;1,03)	0,09	
			0,22			0,13	(-0,32;0,50)	
			0,0675			0,3577	0,6597	
Ethnie								
								0,7838
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	3,33	3,20	-0,14	2,00	2,44	-0,63		
	(3,01)	(3,49)	(-1,95;1,67)	(2,68)	(2,30)	(-3,88;2,63)	0,17	
			-0,05			-0,22	(-0,92;1,25)	
			0,8672			0,6632	0,7535	
Kaukasisch	175	159	142	89	73	68		
	2,29	2,97	0,56	2,27	2,55	0,47		
	(2,65)	(3,05)	(-0,00;1,12)	(2,48)	(2,74)	(-0,08;1,02)	0,03	
			0,21			0,18	(-0,31;0,38)	
			0,0511			0,0900	0,8493	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
ECOG-PS								
								0,1331
0	113	105	98	52	48	45		
	2,19	2,93	0,77	2,00	2,13	0,11		
	(2,63)	(3,05)	(0,07;1,46)	(2,52)	(2,55)	(-0,46;0,68)	0,25	
			0,29			0,04	(-0,17;0,67)	
			0,0318			0,6964	0,2392	
>=1	83	69	58	48	34	31		
	2,69	3,09	0,03	2,50	3,12	0,71		
	(2,78)	(3,15)	(-0,78;0,85)	(2,45)	(2,79)	(-0,43;1,85)	-0,25	
			0,01			0,27	(-0,77;0,26)	
			0,9324			0,2138	0,3292	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,0933
Ja	36	37	30	23	18	18		
	2,58	3,49	0,80	1,96	2,00	0,11		
	(2,74)	(3,31)	(-0,40;2,00)	(1,80)	(2,35)	(-0,95;1,17)	0,28	
			0,33			0,05	(-0,43;1,00)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1841			0,8282	0,4247	
Nein	157	135	125	76	63	57		
	2,38	2,76	0,34	2,33	2,68	0,42		
	(2,70)	(2,92)	(-0,24;0,93)	(2,68)	(2,79)	(-0,27;1,11)	-0,03	
			0,13			0,16	(-0,39;0,33)	
			0,2439			0,2250	0,8760	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	1,33	9,50	10,00	2,00	3,00	1,00		
	(2,31)	(0,71)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4079
Europa	113	93	85	54	40	37		
	2,32	3,09	0,51	2,28	3,10	0,76		
	(2,71)	(3,29)	(-0,20;1,21)	(2,34)	(2,72)	(0,10;1,41)	-0,10	
			0,19			0,29	(-0,54;0,34)	
			0,1550			0,0247	0,6639	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nordamerika	57	57	47	31	28	26		
	2,60	2,75	0,17	1,97	1,86	0,12		
	(2,78)	(2,90)	(-0,95;1,29)	(2,51)	(2,63)	(-0,96;1,20)	0,02	
			0,06			0,04	(-0,61;0,65)	
			0,7606			0,8276	0,9483	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	2,31	3,21	1,08	2,67	2,29	-0,31		
	(2,53)	(2,72)	(-0,06;2,22)	(3,02)	(2,49)	(-2,26;1,64)	0,51	
			0,40			-0,11	(-0,23;1,26)	
			0,0616			0,7368	0,1712	
RET-Mutationsstatus								
								0,3493
Positiv	97	85	77	57	47	44		
	2,43	2,41	-0,16	2,74	2,85	0,27		
	(2,71)	(2,76)	(-0,89;0,58)	(2,75)	(2,67)	(-0,48;1,03)	-0,16	
			-0,06			0,10	(-0,57;0,25)	
			0,6727			0,4699	0,4478	
Negativ	30	29	25	10	9	9		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,60	3,28	0,92	2,30	1,44	-0,44		
	(2,70)	(3,06)	(-0,56;2,40)	(2,26)	(2,46)	(-2,69;1,80)	0,52	
			0,35			-0,17	(-0,52;1,57)	
			0,2113			0,6601	0,3136	
Unbekannt	69	60	54	33	26	23		
	2,26	3,68	1,22	1,36	2,35	0,83		
	(2,72)	(3,40)	(0,33;2,12)	(1,80)	(2,76)	(-0,15;1,80)	0,16	
			0,50			0,34	(-0,45;0,77)	
			0,0085			0,0921	0,5995	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6240
Positiv	75	65	60	41	32	29		
	2,19	2,58	0,23	2,49	2,69	0,55		
	(2,57)	(2,86)	(-0,56;1,03)	(2,79)	(2,67)	(-0,45;1,55)	-0,12	
			0,09			0,21	(-0,62;0,38)	
			0,5599			0,2676	0,6337	
Negativ	68	63	57	30	27	26		
	2,85	3,02	0,16	2,00	2,04	-0,12		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,85)	(2,94)	(-0,79;1,11)	(2,24)	(2,38)	(-1,05;0,82)	0,10	
			0,06			-0,04	(-0,47;0,67)	
			0,7400			0,8019	0,7225	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	2,11	3,54	1,38	2,14	2,91	0,67		
	(2,65)	(3,53)	(0,31;2,46)	(2,31)	(3,04)	(-0,44;1,78)	0,28	
			0,55			0,26	(-0,37;0,93)	
			0,0129			0,2242	0,3865	
MTC-Form								
								0,5341
Sporadisch	171	155	139	84	70	64		
	2,42	3,01	0,55	2,18	2,50	0,47		
	(2,72)	(3,10)	(-0,02;1,12)	(2,45)	(2,65)	(-0,13;1,07)	0,03	
			0,21			0,18	(-0,32;0,38)	
			0,0601			0,1257	0,8690	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	2,40	3,00	0,83	4,29	3,43	-0,86		
	(1,96)	(3,56)	(-1,41;3,08)	(3,25)	(3,31)	(-3,21;1,50)	0,66	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,33			-0,34	(-0,47;1,80)	
			0,3833			0,4072	0,2258	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,13	2,75	-0,36	1,22	1,80	0,60		
	(3,00)	(2,73)	(-2,56;1,83)	(1,20)	(2,39)	(-3,19;4,39)	-0,39	
			-0,15			0,24	(-1,87;1,10)	
			0,7195			0,6827	0,5859	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,8348
0	117	101	93	53	46	41		
	2,32	2,65	0,39	2,23	2,65	0,32		
	(2,54)	(2,83)	(-0,29;1,06)	(2,69)	(2,73)	(-0,57;1,21)	0,03	
			0,15			0,12	(-0,42;0,48)	
			0,2586			0,4763	0,9058	
1	32	30	26	18	15	15		
	2,25	3,77	0,88	1,72	1,87	0,20		
	(2,54)	(3,43)	(-0,15;1,91)	(1,49)	(2,33)	(-0,74;1,14)	0,31	
			0,40			0,09	(-0,36;0,98)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0892			0,6554	0,3605	
>2	47	43	37	29	21	20		
	2,68	3,26	0,49	2,59	2,76	0,55		
	(3,18)	(3,33)	(-0,85;1,82)	(2,61)	(2,86)	(-0,50;1,60)	-0,02	
			0,16			0,18	(-0,67;0,63)	
			0,4639			0,2850	0,9480	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0209
Ja	98	86	78	47	37	33		
	2,54	2,79	0,14	2,32	3,19	1,09		
	(2,74)	(2,96)	(-0,57;0,85)	(2,25)	(2,99)	(0,15;2,03)	-0,37	
			0,05			0,42	(-0,85;0,11)	
			0,6947			0,0249	0,1332	
Nein	98	88	78	53	45	43		
	2,26	3,19	0,85	2,17	2,00	-0,21		
	(2,66)	(3,20)	(0,06;1,64)	(2,70)	(2,30)	(-0,88;0,46)	0,39	
			0,32			-0,08	(-0,04;0,83)	
			0,0362			0,5298	0,0755	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,1525
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	8,00	7,00	-1,00	3,00	9,00	6,00		
	(0,00)	(1,41)	(-13,7;11,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,1544	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	82	74	45	38	34		
	1,94	2,63	0,58	2,44	2,74	0,59		
	(2,45)	(3,04)	(-0,18;1,35)	(2,60)	(2,75)	(-0,10;1,28)	-0,00	
			0,23			0,24	(-0,49;0,48)	
			0,1339			0,0936	0,9907	
Keine Knochenmetastasen	95	89	79	54	43	41		
	2,78	3,19	0,37	2,06	2,21	0,02		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,79)	(3,07)	(-0,39;1,12)	(2,42)	(2,46)	(-0,82;0,87)	0,13	
			0,14			0,01	(-0,32;0,58)	
			0,3372			0,9538	0,5741	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3078
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	4,21	4,76	0,39	4,43	4,93	1,00		
	(3,06)	(3,50)	(-0,78;1,56)	(2,98)	(2,31)	(-0,37;2,37)	-0,20	
			0,13			0,33	(-0,91;0,51)	
			0,5035			0,1405	0,5763	
Niedrig	127	103	102	78	60	60		
	1,62	2,20	0,65	1,68	1,90	0,20		
	(2,09)	(2,48)	(0,06;1,23)	(1,99)	(2,43)	(-0,44;0,84)	0,22	
			0,32			0,10	(-0,22;0,66)	
			0,0299			0,5339	0,3272	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,5930
<6 Monate	67	54	49	29	24	22		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,07	3,15	1,29	2,10	2,79	0,82		
	(2,49)	(3,21)	(0,30;2,27)	(2,48)	(3,05)	(-0,13;1,76)	0,19	
			0,52			0,33	(-0,45;0,82)	
			0,0114			0,0860	0,5569	
6 Monate	127	119	106	70	57	53		
	2,57	2,92	0,13	2,33	2,47	0,17		
	(2,81)	(3,05)	(-0,50;0,76)	(2,51)	(2,54)	(-0,55;0,89)	-0,01	
			0,05			0,06	(-0,39;0,36)	
			0,6791			0,6374	0,9419	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,9922
Ja	71	65	56	45	35	34		
	2,42	3,28	0,55	2,24	2,46	0,41		
	(2,90)	(3,34)	(-0,41;1,52)	(2,26)	(2,66)	(-0,30;1,12)	0,05	
			0,21			0,15	(-0,45;0,56)	
			0,2552			0,2458	0,8343	
Nein	125	109	100	55	47	42		
	2,38	2,83	0,46	2,24	2,60	0,31		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,59)	(2,92)	(-0,18;1,10)	(2,68)	(2,72)	(-0,56;1,18)	0,06	
			0,18			0,12	(-0,37;0,49)	
			0,1551			0,4761	0,7918	
RAS Mutationsstatus								
								0,6125
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	3,55	2,91	-0,22	4,00	0,00	-2,00		
	(2,81)	(3,42)	(-2,02;1,57)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,63	
			-0,08			-0,71	(-1,39;2,65)	
			0,7824			n. b.	0,4904	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	2,62	3,40	0,87	2,43	2,67	0,00		
	(2,71)	(3,35)	(-0,15;1,89)	(2,38)	(2,79)	(-1,52;1,52)	0,33	
			0,33			0,00	(-0,39;1,05)	
			0,0926			1,0000	0,3602	
Unbekannt	140	118	108	84	66	61		
	2,24	2,85	0,42	2,17	2,55	0,48		
	(2,68)	(2,95)	(-0,25;1,08)	(2,51)	(2,68)	(-0,15;1,10)	-0,02	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,16			0,18	(-0,40;0,36)	
			0,2172			0,1333	0,9075	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,8529
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,63	1,25	-1,00	4,00	0,00	-2,00		
	(2,62)	(1,83)	(-3,48;1,48)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,38	
			-0,38			-0,76	(-2,11;2,86)	
			0,3481			n. b.	0,7117	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,58	4,00	1,50	1,88	1,63	-0,25		
	(2,73)	(3,29)	(-0,37;3,37)	(2,10)	(2,56)	(-2,81;2,31)	0,68	
			0,58			-0,10	(-0,50;1,86)	
			0,1073			0,8238	0,2429	
Neg-Unb	3 2,67 (3,79)	3 4,33 (2,08)	3 1,67 (-12,7;16,01) n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,6667				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q11.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

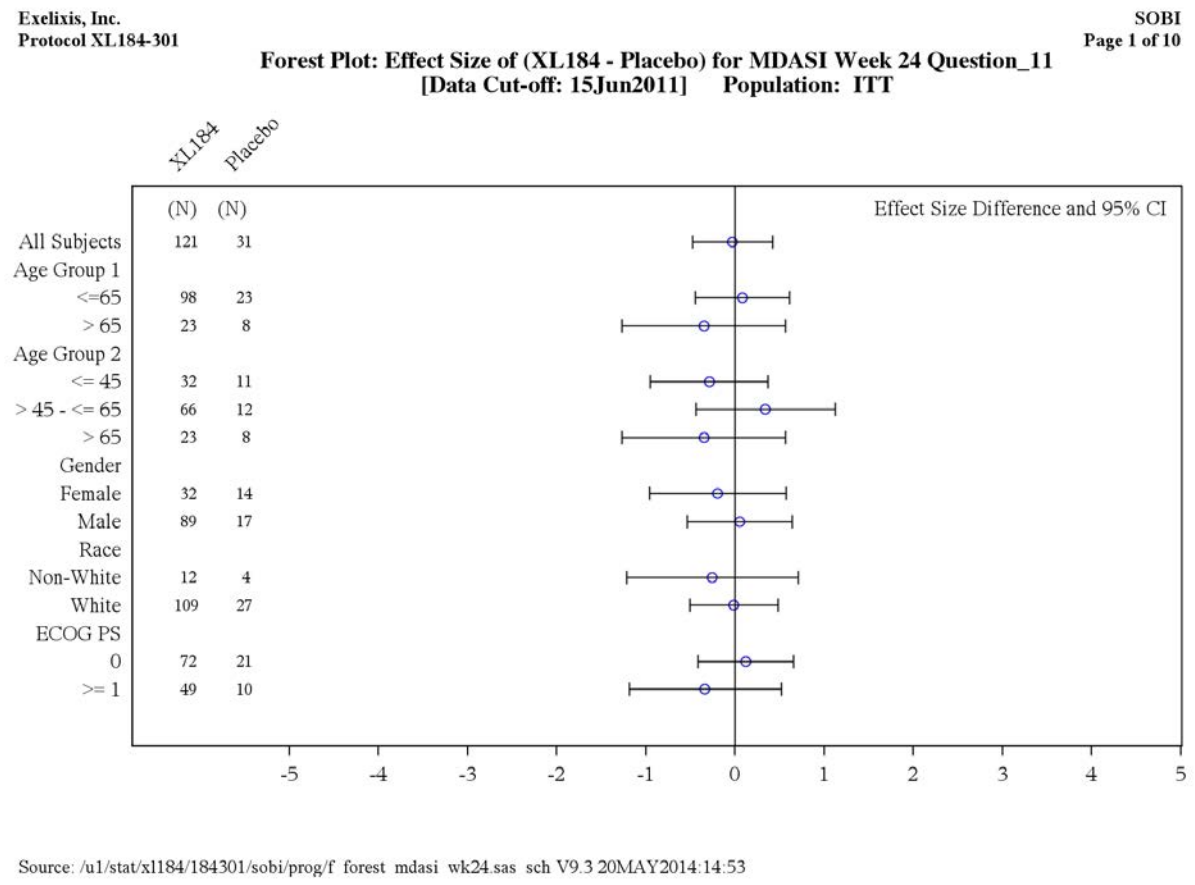


Abbildung 4-125: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

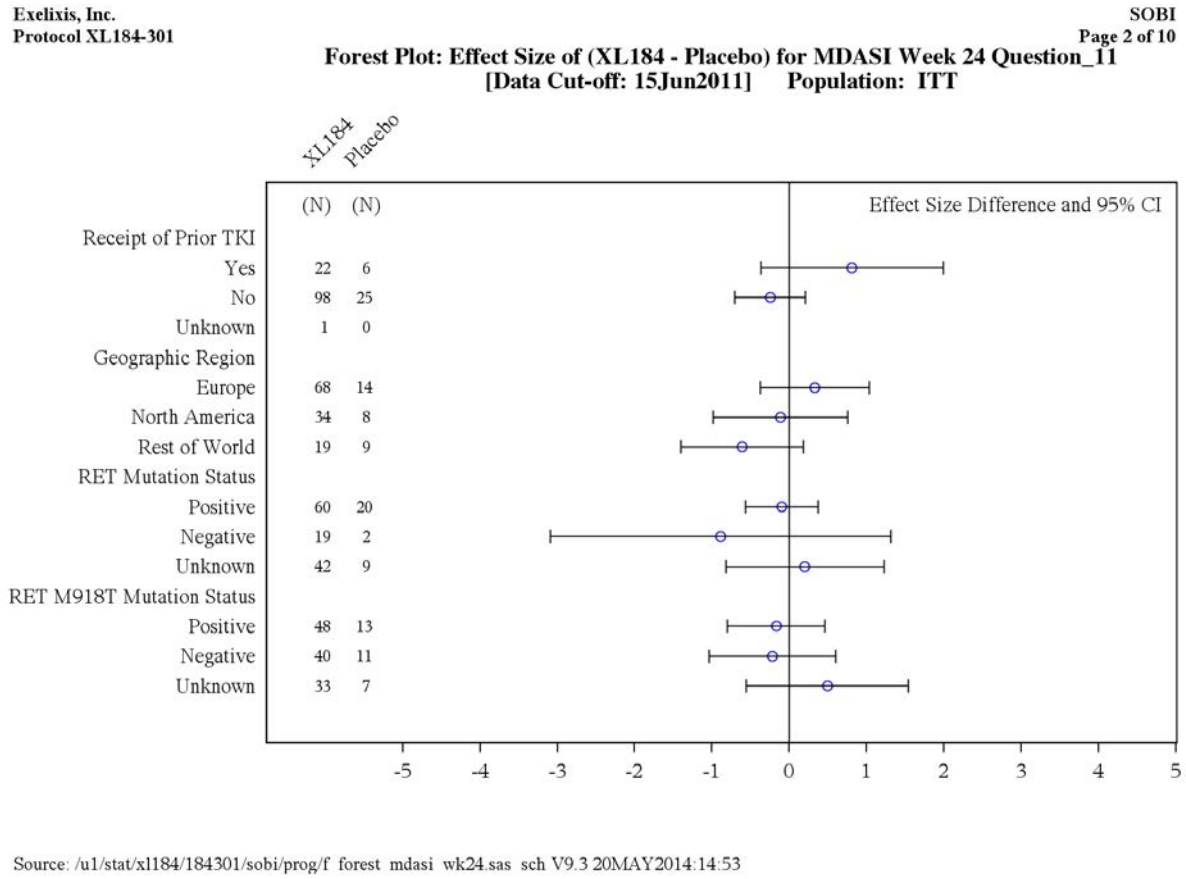


Abbildung 4-126: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

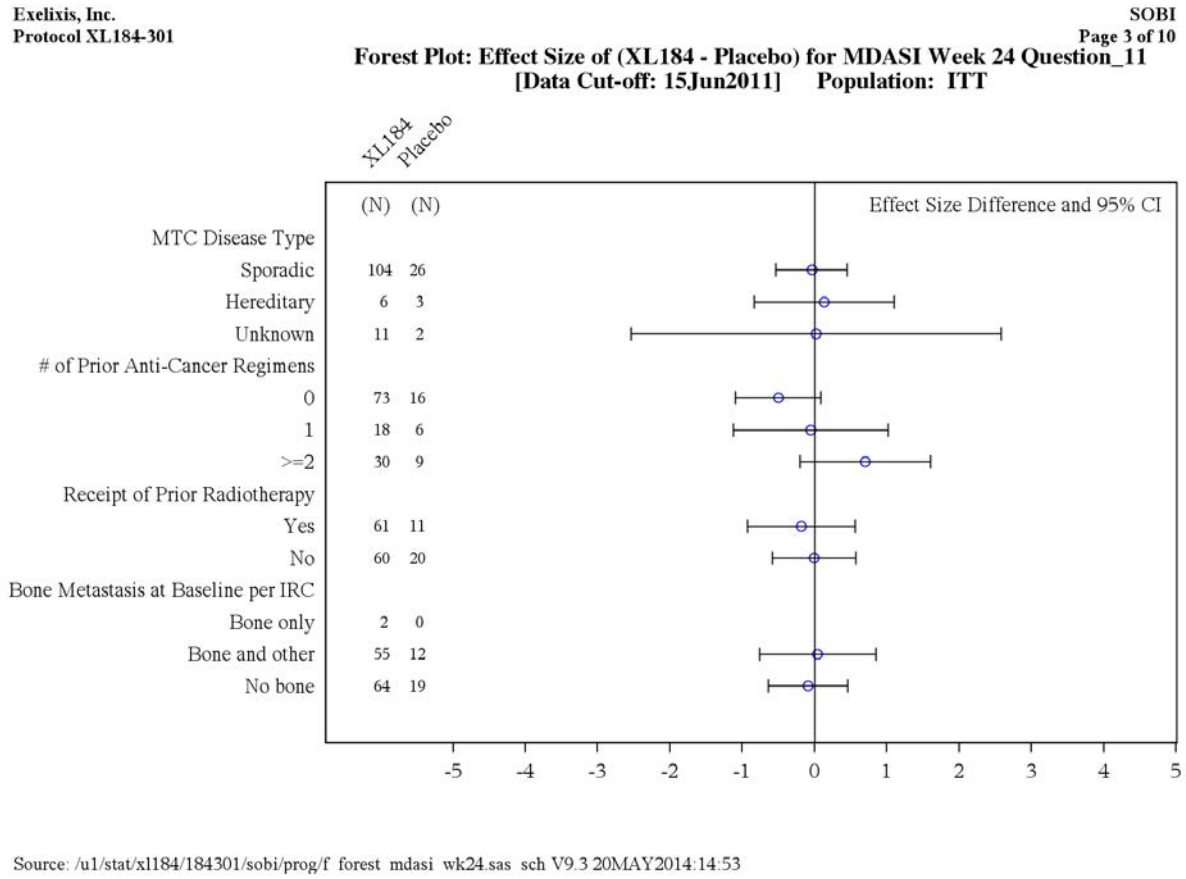


Abbildung 4-127: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

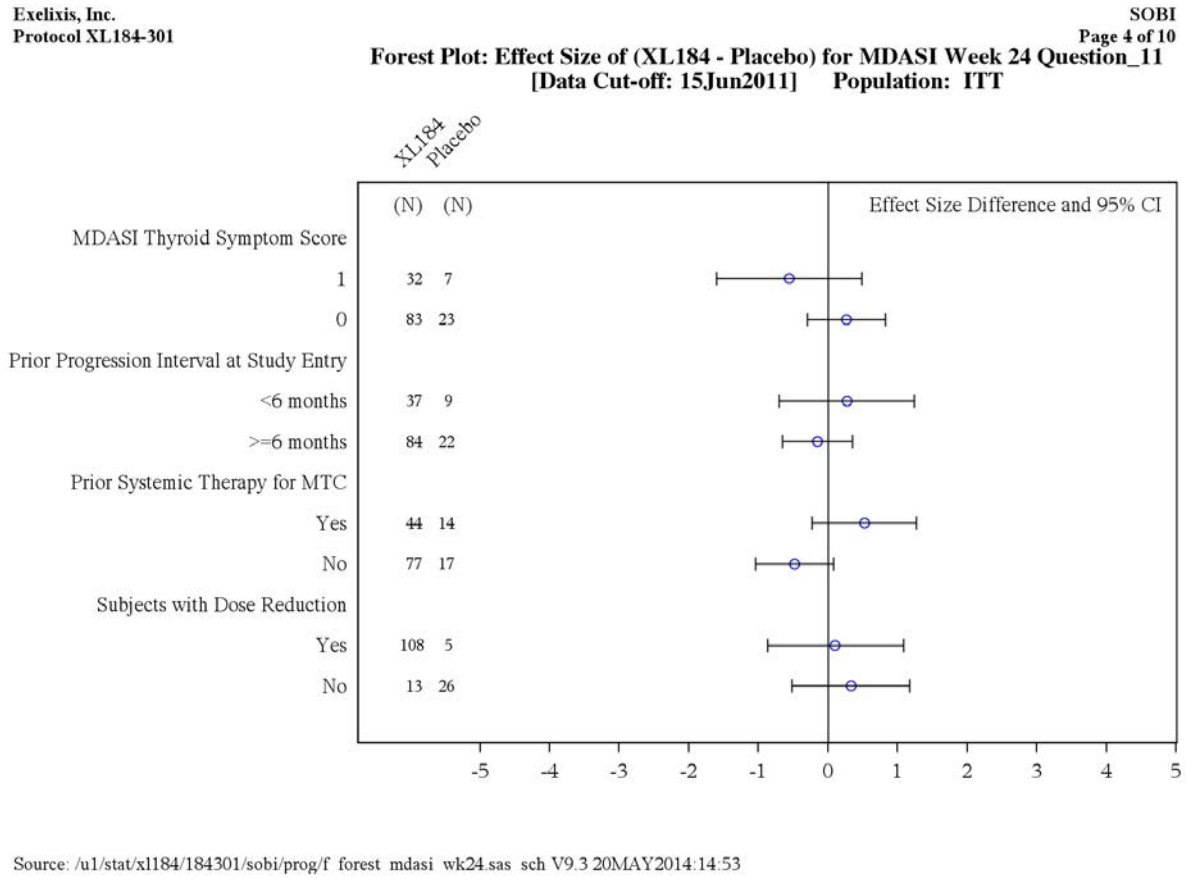


Abbildung 4-128: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24
Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

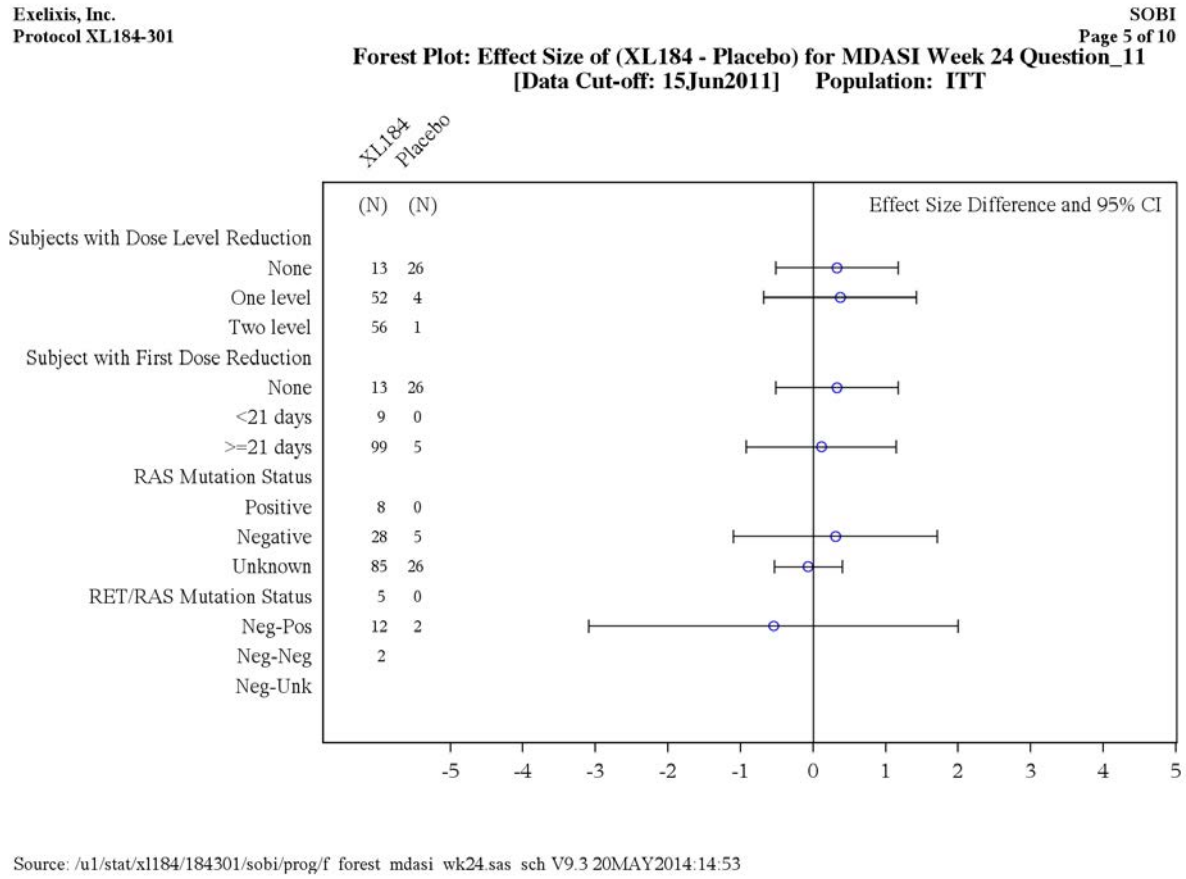


Abbildung 4-129: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q11_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-333: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Gefühl von Traurigkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	136	121	100	33	31		
	2,40	2,46	0,21	2,24	2,48	0,29		
	(2,70)	(2,76)	(-0,33;0,74)	(2,49)	(3,15)	(-0,81;1,39)	-0,03	
			0,08			0,11	(-0,48;0,42)	
			0,4472			0,5929	0,8893	
Altersgruppe 1								
								0,4469
<= 65	156	109	98	80	24	23		
	2,56	2,69	0,13	2,53	2,63	-0,09		
	(2,70)	(2,83)	(-0,48;0,75)	(2,55)	(3,02)	(-1,40;1,22)	0,08	
			0,05			-0,03	(-0,45;0,61)	
			0,6703			0,8917	0,7578	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	1,75	1,56	0,52	1,10	2,11	1,38		
	(2,63)	(2,29)	(-0,59;1,63)	(1,86)	(3,66)	(-0,94;3,69)	-0,35	
			0,22			0,57	(-1,27;0,56)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3415			0,2037	0,4346	
Altersgruppe 2								
								0,3839
<=45	49	36	32	30	12	11		
	2,27	2,33	-0,16	2,17	2,42	0,55		
	(2,51)	(2,01)	(-1,03;0,72)	(2,28)	(2,64)	(-0,59;1,68)	-0,29	
			-0,06			0,23	(-0,95;0,37)	
			0,7179			0,3109	0,3813	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,70	2,86	0,27	2,74	2,83	-0,67		
	(2,78)	(3,15)	(-0,55;1,10)	(2,70)	(3,46)	(-3,12;1,79)	0,34	
			0,10			-0,24	(-0,44;1,12)	
			0,5112			0,5627	0,3860	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	1,75	1,56	0,52	1,10	2,11	1,38		
	(2,63)	(2,29)	(-0,59;1,63)	(1,86)	(3,66)	(-0,94;3,69)	-0,35	
			0,22			0,57	(-1,27;0,56)	
			0,3415			0,2037	0,4346	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,5745
Frauen	57	39	32	34	14	14		
	3,02	2,82	-0,22	2,35	3,14	0,36		
	(3,20)	(2,73)	(-1,47;1,03)	(2,45)	(3,48)	(-1,70;2,42)	-0,20	
			-0,07			0,12	(-0,96;0,57)	
			0,7239			0,7138	0,6101	
Männer	139	97	89	66	19	17		
	2,14	2,32	0,36	2,18	2,00	0,24		
	(2,43)	(2,77)	(-0,23;0,95)	(2,52)	(2,89)	(-1,07;1,54)	0,05	
			0,15			0,10	(-0,54;0,64)	
			0,2272			0,7073	0,8649	
Ethnie								
								0,7009
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,33	2,00	-1,50	2,00	2,40	-0,75		
	(3,01)	(2,12)	(-3,07;0,07)	(2,68)	(2,51)	(-2,75;1,25)	-0,26	
			-0,52			-0,26	(-1,22;0,71)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0590			0,3189	0,5752	
Kaukasisch	175	123	109	89	28	27		
	2,29	2,51	0,39	2,27	2,50	0,44		
	(2,65)	(2,82)	(-0,17;0,96)	(2,48)	(3,29)	(-0,80;1,69)	-0,02	
			0,15			0,17	(-0,51;0,48)	
			0,1700			0,4706	0,9387	
ECOG-PS								
								0,3487
0	113	79	72	52	21	21		
	2,19	2,30	0,21	2,00	1,90	-0,10		
	(2,63)	(2,69)	(-0,45;0,87)	(2,52)	(2,88)	(-1,37;1,18)	0,12	
			0,08			-0,04	(-0,42;0,65)	
			0,5310			0,8781	0,6640	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,69	2,68	0,20	2,50	3,50	1,10		
	(2,78)	(2,86)	(-0,73;1,14)	(2,45)	(3,48)	(-1,30;3,50)	-0,34	
			0,08			0,41	(-1,19;0,52)	
			0,6619			0,3260	0,4321	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,0739
Ja	36	28	22	23	6	6		
	2,58	3,07	-0,05	1,96	1,00	-2,00		
	(2,74)	(2,84)	(-1,36;1,27)	(1,80)	(1,55)	(-5,38;1,38)	0,81	
			-0,02			-0,83	(-0,37;1,99)	
			0,9434			0,1892	0,1716	
Nein	157	107	98	76	27	25		
	2,38	2,23	0,16	2,33	2,81	0,84		
	(2,70)	(2,64)	(-0,41;0,73)	(2,68)	(3,34)	(-0,28;1,96)	-0,25	
			0,06			0,31	(-0,71;0,21)	
			0,5709			0,1354	0,2859	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	1,33	10,00	10,00	2,00				
	(2,31)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,2436
Europa	113	75	68	54	15	14		
	2,32	2,64	0,43	2,28	2,40	-0,43		
	(2,71)	(2,98)	(-0,36;1,22)	(2,34)	(2,97)	(-1,82;0,96)	0,33	
			0,16			-0,16	(-0,38;1,03)	
			0,2854			0,5172	0,3567	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,60	2,55	0,06	1,97	1,11	0,38		
	(2,78)	(2,63)	(-0,94;1,05)	(2,51)	(2,62)	(-2,41;3,16)	-0,12	
			0,02			0,14	(-0,99;0,75)	
			0,9049			0,7598	0,7857	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,31	1,58	-0,32	2,67	4,00	1,33		
	(2,53)	(1,92)	(-1,29;0,66)	(3,02)	(3,57)	(-1,36;4,02)	-0,61	
			-0,12			0,49	(-1,40;0,18)	
			0,5061			0,2861	0,1253	
RET-Mutationsstatus								
								0,5216

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	68	60	57	21	20		
	2,43	2,28	-0,07	2,74	2,57	0,20		
	(2,71)	(2,68)	(-0,66;0,53)	(2,75)	(2,99)	(-1,19;1,59)	-0,10	
			-0,02			0,07	(-0,57;0,37)	
			0,8230			0,7663	0,6780	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,60	2,78	0,68	2,30	5,00	3,00		
	(2,70)	(2,86)	(-0,87;2,23)	(2,26)	(7,07)	(-73,2;79,24)	-0,89	
			0,26			1,15	(-3,09;1,31)	
			0,3659			0,7048	0,4085	
Unbekannt	69	45	42	33	10	9		
	2,26	2,58	0,38	1,36	1,80	-0,11		
	(2,72)	(2,87)	(-0,77;1,53)	(1,80)	(2,82)	(-1,09;0,86)	0,20	
			0,15			-0,05	(-0,82;1,22)	
			0,5071			0,7995	0,6964	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4618
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,19	1,98	-0,23	2,49	2,36	0,23		
	(2,57)	(2,38)	(-0,92;0,46)	(2,79)	(3,05)	(-1,91;2,37)	-0,17	
			-0,09			0,09	(-0,80;0,46)	
			0,5097			0,8181	0,5829	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,85	2,96	0,23	2,00	2,42	0,82		
	(2,85)	(2,96)	(-0,81;1,26)	(2,24)	(3,26)	(-1,30;2,94)	-0,22	
			0,08			0,31	(-1,04;0,60)	
			0,6628			0,4101	0,5911	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	2,11	2,55	0,82	2,14	2,86	-0,43		
	(2,65)	(2,96)	(-0,38;2,02)	(2,31)	(3,63)	(-1,72;0,86)	0,49	
			0,32			-0,17	(-0,56;1,54)	
			0,1747			0,4481	0,3485	
MTC-Form								
								0,9787
Sporadisch	171	116	104	84	28	26		
	2,42	2,42	0,27	2,18	2,32	0,38		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,72)	(2,77)	(-0,30;0,84)	(2,45)	(3,20)	(-0,92;1,69)	-0,04	
			0,10			0,15	(-0,54;0,45)	
			0,3537			0,5487	0,8612	
Hereditär	10	8	6	7	3	3		
	2,40	3,00	0,33	4,29	5,33	0,00		
	(1,96)	(3,38)	(-1,10;1,77)	(3,25)	(2,08)	(-4,30;4,30)	0,13	
			0,13			0,00	(-0,84;1,10)	
			0,5761			1,0000	0,7594	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,13	2,50	-0,45	1,22	0,50	-0,50		
	(3,00)	(2,35)	(-3,11;2,21)	(1,20)	(0,71)	(-6,85;5,85)	0,02	
			-0,18			-0,20	(-2,54;2,58)	
			0,7113			0,5000	0,9878	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,0524
0	117	81	73	53	18	16		
	2,32	2,14	0,14	2,23	3,33	1,44		
	(2,54)	(2,55)	(-0,50;0,77)	(2,69)	(3,55)	(-0,27;3,14)	-0,50	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,05			0,56	(-1,10;0,09)	
			0,6677			0,0928	0,0966	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,25	2,24	-0,61	1,72	1,17	-0,50		
	(2,54)	(2,51)	(-1,91;0,69)	(1,49)	(2,40)	(-2,22;1,22)	-0,05	
			-0,27			-0,22	(-1,12;1,02)	
			0,3354			0,4896	0,9236	
>=2	47	34	30	29	9	9		
	2,68	3,38	0,87	2,59	1,67	-1,22		
	(3,18)	(3,23)	(-0,51;2,24)	(2,61)	(2,40)	(-3,25;0,80)	0,70	
			0,29			-0,41	(-0,20;1,60)	
			0,2077			0,2016	0,1231	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7125
Ja	98	68	61	47	13	11		
	2,54	2,75	0,52	2,32	3,15	1,00		
	(2,74)	(2,98)	(-0,23;1,28)	(2,25)	(3,48)	(-1,08;3,08)	-0,18	
			0,20			0,39	(-0,93;0,56)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1680			0,3096	0,6254	
Nein	98	68	60	53	20	20		
	2,26	2,18	-0,12	2,17	2,05	-0,10		
	(2,66)	(2,51)	(-0,90;0,66)	(2,70)	(2,93)	(-1,47;1,27)	-0,01	
			-0,04			-0,04	(-0,58;0,57)	
			0,7654			0,8805	0,9829	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,7736
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	8,00	6,00	-2,00	3,00				
	(0,00)	(2,83)	(-27,4;23,41)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	45	13	12		
	1,94	2,02	0,69	2,44	2,54	0,58		
	(2,45)	(2,65)	(-0,14;1,52)	(2,60)	(3,10)	(-1,67;2,84)	0,04	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,28			0,23	(-0,76;0,85)	
			0,1012			0,5810	0,9152	
Keine Knochenmetastasen	95	72	64	54	20	19		
	2,78	2,75	-0,14	2,06	2,45	0,11		
	(2,79)	(2,78)	(-0,86;0,58)	(2,42)	(3,27)	(-1,18;1,39)	-0,09	
			-0,05			0,04	(-0,64;0,46)	
			0,6961			0,8652	0,7397	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1054
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,21	3,94	-0,41	4,43	6,00	1,29		
	(3,06)	(3,14)	(-1,65;0,84)	(2,98)	(3,46)	(-3,33;5,90)	-0,56	
			-0,13			0,42	(-1,60;0,49)	
			0,5107			0,5209	0,2860	
Niedrig	127	83	83	78	23	23		
	1,62	1,92	0,53	1,68	1,52	0,00		
	(2,09)	(2,37)	(-0,02;1,08)	(1,99)	(2,41)	(-0,97;0,97)	0,26	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,26			0,00	(-0,30;0,82)	
			0,0569			1,0000	0,3600	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,4123
<6 Monate	67	41	37	29	10	9		
	2,07	2,39	0,78	2,10	3,60	0,11		
	(2,49)	(2,71)	(-0,29;1,86)	(2,48)	(3,41)	(-2,39;2,62)	0,27	
			0,31			0,04	(-0,70;1,24)	
			0,1469			0,9210	0,5773	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	2,57	2,49	-0,05	2,33	2,00	0,36		
	(2,81)	(2,79)	(-0,67;0,57)	(2,51)	(2,98)	(-0,95;1,67)	-0,15	
			-0,02			0,13	(-0,66;0,35)	
			0,8788			0,5697	0,5515	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0300
Ja	71	50	44	45	14	14		
	2,42	2,94	0,39	2,24	1,57	-1,00		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,90)	(3,02)	(-0,67;1,45)	(2,26)	(2,38)	(-2,34;0,34)	0,52	
			0,14			-0,37	(-0,23;1,27)	
			0,4662			0,1309	0,1703	
Nein	125	86	77	55	19	17		
	2,38	2,19	0,10	2,24	3,16	1,35		
	(2,59)	(2,57)	(-0,50;0,71)	(2,68)	(3,53)	(-0,25;2,96)	-0,48	
			0,04			0,52	(-1,04;0,08)	
			0,7336			0,0929	0,0938	
RAS Mutationsstatus								
								0,5360
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,55	2,30	-1,13	4,00				
	(2,81)	(2,91)	(-3,47;1,22)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,40			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2932			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	2,62	2,97	0,61	2,43	2,80	-0,20		
	(2,71)	(2,95)	(-0,67;1,88)	(2,38)	(4,09)	(-7,57;7,17)	0,31	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,23			-0,08	(-1,10;1,71)	
			0,3362			0,9435	0,6590	
Unbekannt	140	94	85	84	28	26		
	2,24	2,31	0,20	2,17	2,43	0,38		
	(2,68)	(2,69)	(-0,42;0,82)	(2,51)	(3,05)	(-0,52;1,29)	-0,07	
			0,08			0,15	(-0,54;0,40)	
			0,5252			0,3910	0,7656	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,63	1,14	-1,20	4,00				
	(2,62)	(1,07)	(-5,17;2,77)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			-0,45			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,4481			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,58	3,93	1,58	1,88	5,00	3,00		
	(2,73)	(3,10)	(-0,47;3,64)	(2,10)	(7,07)	(-73,2;79,24)	-0,55	
			0,62			1,17	(-3,10;2,00)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1178			0,7048	0,6468	
Neg-Unb	3 2,67 (3,79)	2 0,50 (0,71)	2 0,00 (-12,7;12,71) n. b. 1,0000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q11.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

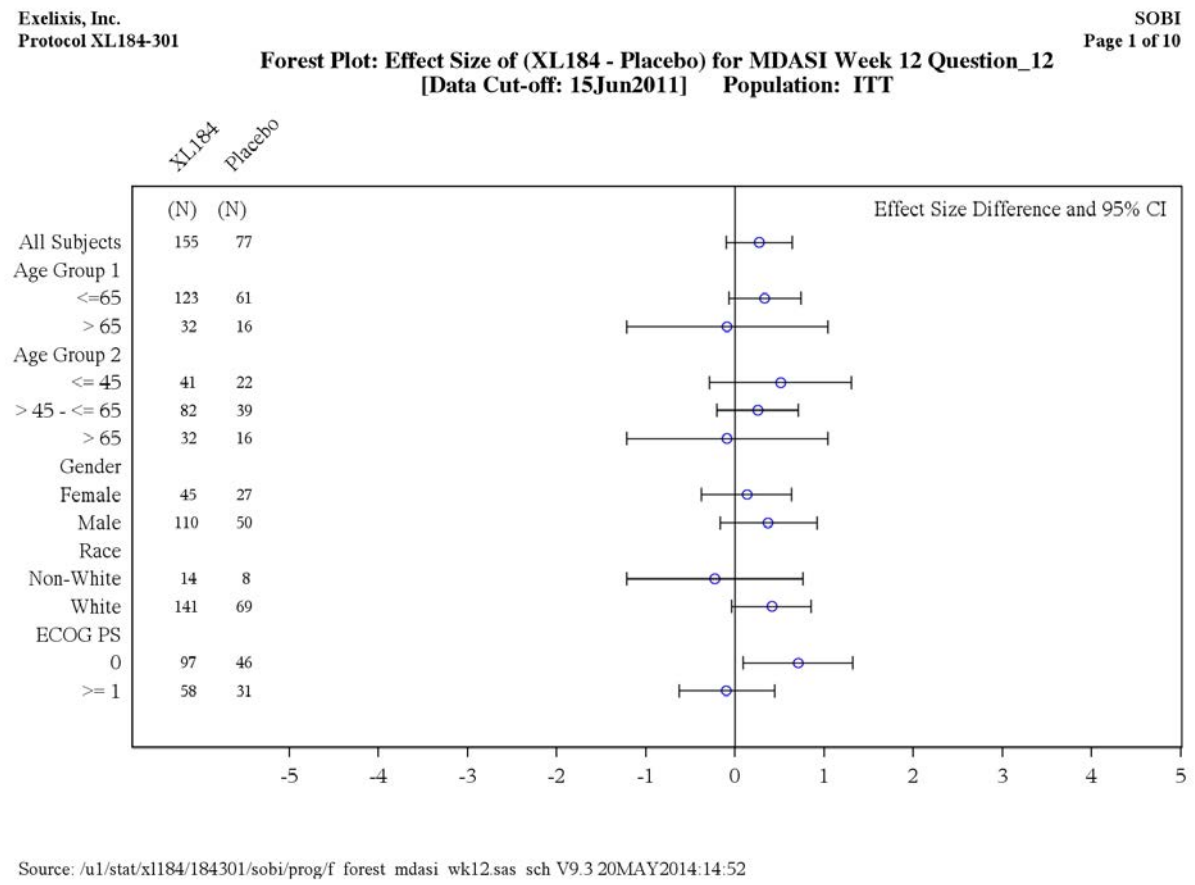


Abbildung 4-130: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

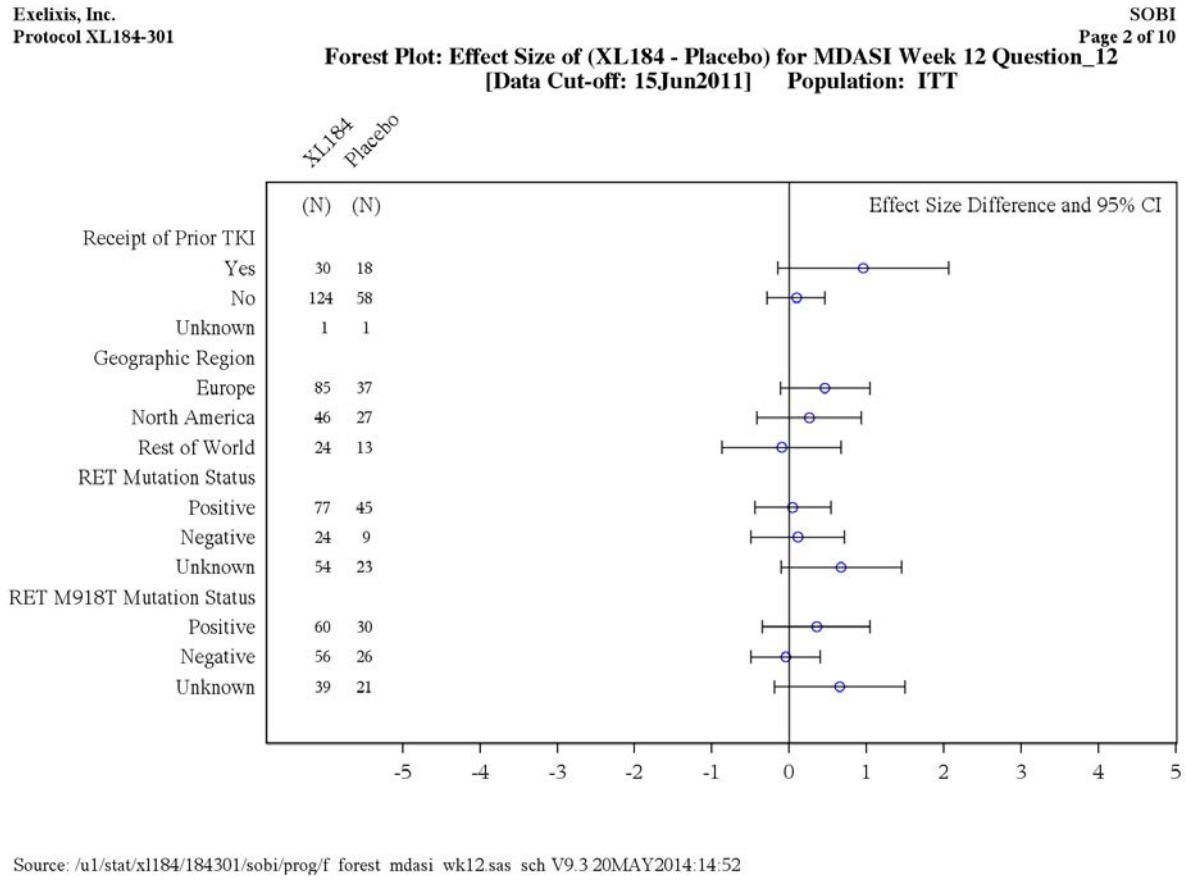


Abbildung 4-131: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

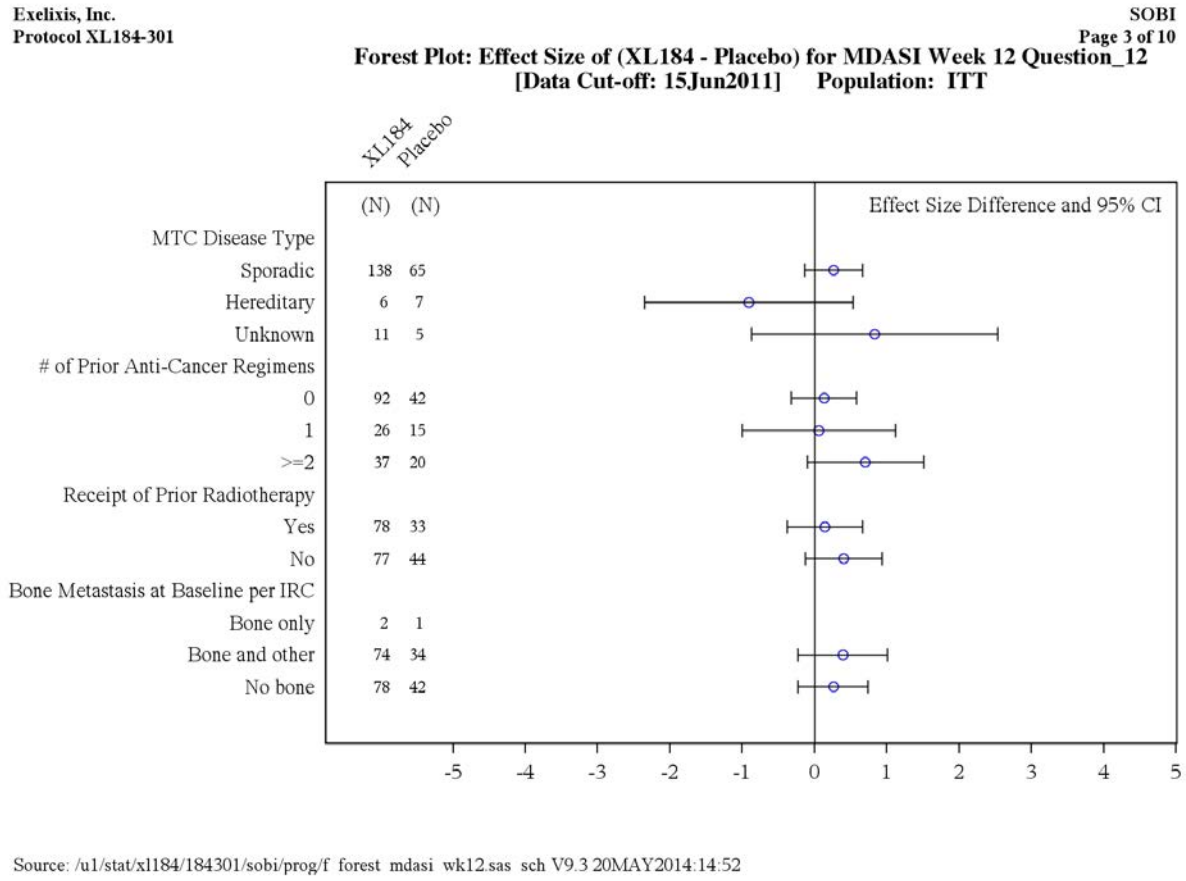


Abbildung 4-132: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

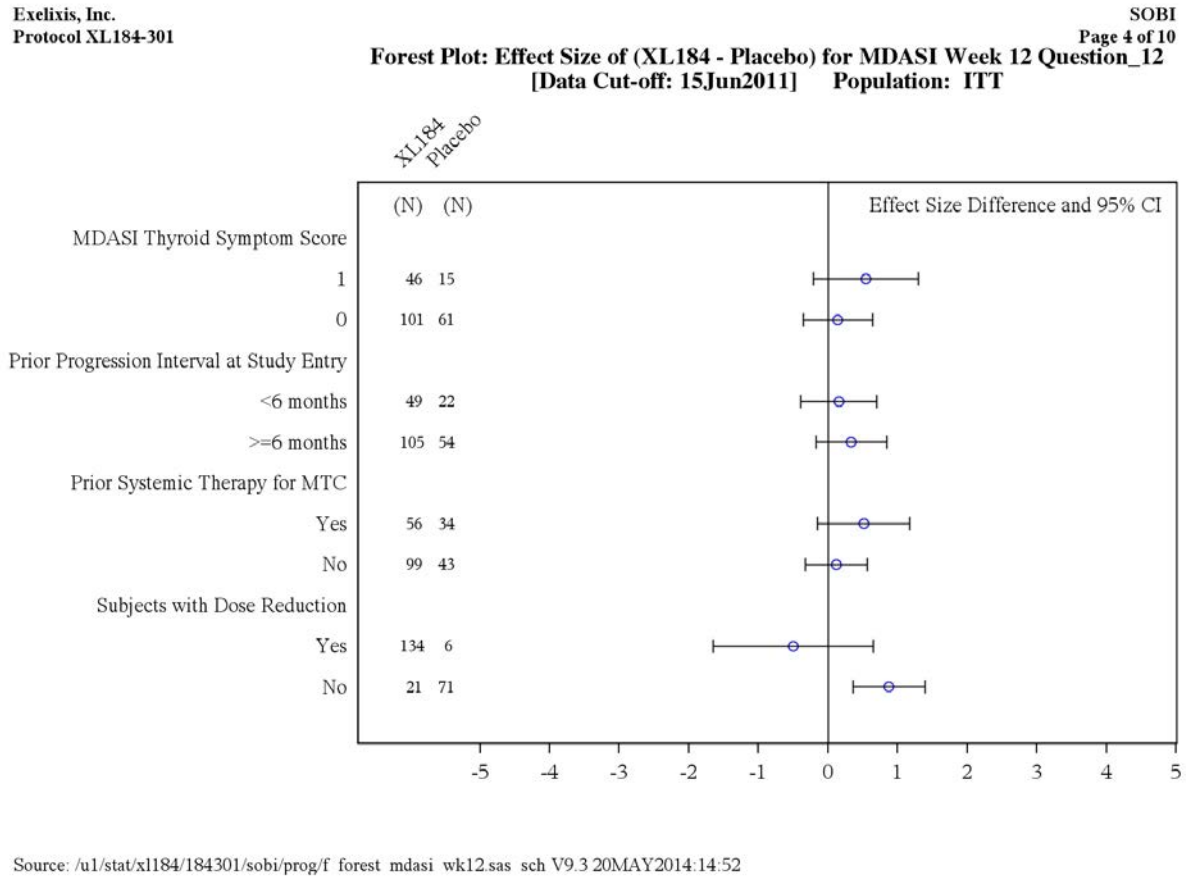


Abbildung 4-133: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

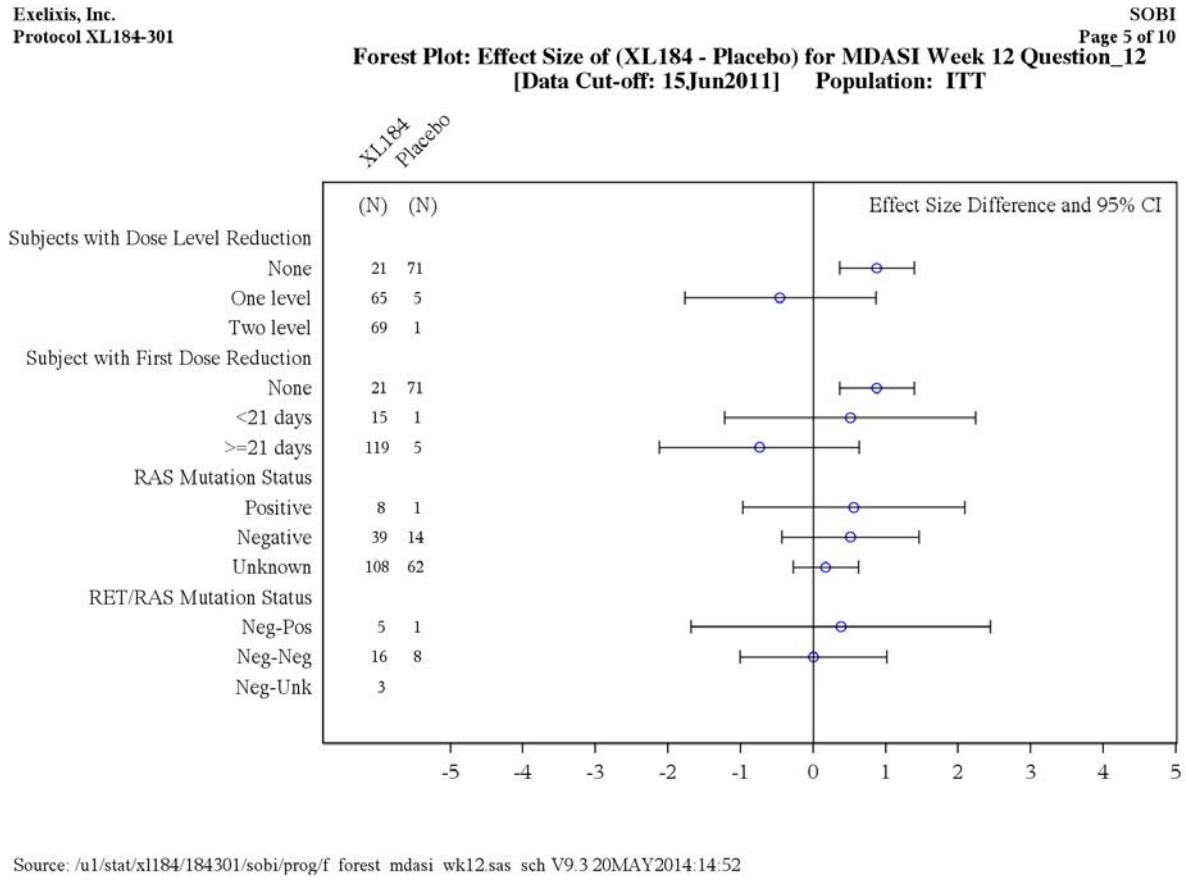


Abbildung 4-134: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-334: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Erbrechen, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	173	155	100	83	77		
	0,57	1,14	0,70	0,30	0,48	0,27		
	(1,80)	(2,32)	(0,30;1,09)	(0,99)	(1,20)	(0,01;0,54)	0,27	
			0,44			0,17	(-0,10;0,64)	
			0,0006			0,0435	0,1552	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,3749
≤ 65	156	135	123	80	64	61		
	0,66	1,31	0,80	0,36	0,52	0,25		
	(1,91)	(2,47)	(0,35;1,26)	(1,09)	(1,23)	(-0,05;0,54)	0,33	
			0,48			0,15	(-0,07;0,74)	
			0,0006			0,1000	0,1044	
> 65	40	38	32	20	19	16		
	0,20	0,55	0,28	0,05	0,37	0,38		
	(1,26)	(1,54)	(-0,50;1,06)	(0,22)	(1,12)	(-0,30;1,05)	-0,09	
			0,27			0,36	(-1,22;1,04)	
			0,4667			0,2517	0,8735	
Altersgruppe 2								
								0,5698
≤45	49	45	41	30	24	22		
	0,47	1,51	1,10	0,43	0,50	0,27		
	(1,75)	(2,49)	(0,18;2,02)	(1,41)	(1,25)	(-0,20;0,75)	0,51	
			0,68			0,17	(-0,29;1,30)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0209			0,2482	0,2074	
45 - 65	107	90	82	50	40	39		
	0,75	1,21	0,66	0,32	0,53	0,23		
	(1,98)	(2,47)	(0,14;1,17)	(0,87)	(1,24)	(-0,16;0,62)	0,25	
			0,39			0,13	(-0,21;0,71)	
			0,0128			0,2381	0,2852	
> 65	40	38	32	20	19	16		
	0,20	0,55	0,28	0,05	0,37	0,38		
	(1,26)	(1,54)	(-0,50;1,06)	(0,22)	(1,12)	(-0,30;1,05)	-0,09	
			0,27			0,36	(-1,22;1,04)	
			0,4667			0,2517	0,8735	
Geschlecht								
								0,6886
Frauen	57	53	45	34	29	27		
	0,93	1,02	0,62	0,29	0,69	0,37		
	(2,41)	(2,21)	(-0,09;1,33)	(0,84)	(1,47)	(-0,19;0,93)	0,13	
			0,31			0,19	(-0,38;0,63)	
			0,0848			0,1865	0,6182	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	120	110	66	54	50		
	0,42	1,20	0,73	0,30	0,37	0,22		
	(1,47)	(2,37)	(0,25;1,20)	(1,07)	(1,03)	(-0,07;0,51)	0,37	
			0,54			0,16	(-0,17;0,92)	
			0,0032			0,1322	0,1731	
Ethnie								
								0,2304
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	1,67	0,87	-0,29	0,73	1,11	0,38		
	(3,41)	(1,55)	(-2,49;1,91)	(1,42)	(1,96)	(-0,25;1,00)	-0,23	
			-0,10			0,13	(-1,22;0,76)	
			0,7835			0,1970	0,6363	
Kaukasisch	175	158	141	89	74	69		
	0,43	1,17	0,79	0,25	0,41	0,26		
	(1,46)	(2,38)	(0,41;1,18)	(0,92)	(1,07)	(-0,03;0,55)	0,41	
			0,61			0,20	(-0,04;0,85)	
			<0,0001			0,0774	0,0720	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1058
0	113	104	97	52	49	46		
	0,26	1,17	1,05	0,15	0,41	0,26		
	(1,30)	(2,41)	(0,61;1,49)	(0,54)	(1,14)	(-0,11;0,63)	0,71	
			0,94			0,23	(0,09;1,32)	
			<0,0001			0,1655	0,0242	
>=1	83	69	58	48	34	31		
	0,99	1,10	0,10	0,46	0,59	0,29		
	(2,26)	(2,19)	(-0,64;0,84)	(1,30)	(1,31)	(-0,09;0,67)	-0,10	
			0,05			0,15	(-0,63;0,44)	
			0,7805			0,1303	0,7226	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,0726
Ja	36	37	30	23	18	18		
	0,33	1,81	1,37	0,65	0,44	0,00		
	(1,26)	(2,86)	(0,16;2,58)	(1,67)	(1,15)	(-0,45;0,45)	0,95	
			0,95			0,00	(-0,15;2,06)	
			0,0283			1,0000	0,0884	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	134	124	76	64	58		
	0,63	0,94	0,50	0,20	0,50	0,36		
	(1,92)	(2,11)	(0,11;0,89)	(0,65)	(1,23)	(0,04;0,69)	0,09	
			0,31			0,22	(-0,29;0,46)	
			0,0131			0,0299	0,6580	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	0,00	2,50	5,00	0,00	0,00	0,00		
	(0,00)	(3,54)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,5790
Europa	113	93	85	54	40	37		
	0,42	1,24	0,89	0,48	0,63	0,24		
	(1,49)	(2,52)	(0,39;1,40)	(1,26)	(1,31)	(-0,23;0,72)	0,46	
			0,63			0,17	(-0,12;1,04)	
			0,0007			0,3051	0,1195	
Nordamerika	57	56	46	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	0,51	1,02	0,70	0,03	0,31	0,33		
	(1,74)	(2,28)	(-0,00;1,39)	(0,18)	(0,97)	(-0,06;0,73)	0,26	
			0,49			0,24	(-0,42;0,93)	
			0,0504			0,0951	0,4491	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	1,31	1,08	0,00	0,20	0,43	0,23		
	(2,83)	(1,50)	(-1,31;1,31)	(0,77)	(1,34)	(-0,13;0,59)	-0,10	
			0,00			0,10	(-0,87;0,67)	
			1,0000			0,1902	0,7928	
RET-Mutationsstatus								
								0,3150
Positiv	97	85	77	57	48	45		
	0,51	0,76	0,35	0,40	0,54	0,29		
	(1,69)	(1,88)	(-0,18;0,88)	(1,21)	(1,25)	(-0,11;0,69)	0,04	
			0,23			0,19	(-0,45;0,54)	
			0,1943			0,1558	0,8720	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	0,80	0,89	0,42	0,00	0,22	0,22		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,06)	(1,91)	(-0,23;1,06)	(0,00)	(0,67)	(-0,29;0,73)	0,11	
			0,23			0,12	(-0,50;0,71)	
			0,1952			0,3466	0,7171	
Unbekannt	69	60	54	33	26	23		
	0,55	1,80	1,31	0,21	0,46	0,26		
	(1,86)	(2,87)	(0,53;2,10)	(0,65)	(1,27)	(-0,16;0,68)	0,67	
			0,83			0,17	(-0,11;1,45)	
			0,0014			0,2077	0,0909	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2794
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	0,40	0,97	0,72	0,24	0,45	0,27		
	(1,52)	(2,10)	(0,14;1,29)	(0,73)	(1,25)	(-0,31;0,85)	0,35	
			0,55			0,21	(-0,35;1,04)	
			0,0151			0,3545	0,3225	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	0,63	0,68	0,14	0,40	0,41	0,23		
	(1,86)	(1,53)	(-0,38;0,67)	(1,45)	(1,01)	(-0,06;0,52)	-0,05	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,08			0,13	(-0,50;0,40)	
			0,5873			0,1101	0,8252	
Unbekannt	53	46	39	29	23	21		
	0,72	2,02	1,46	0,28	0,61	0,33		
	(2,10)	(3,15)	(0,41;2,52)	(0,70)	(1,37)	(-0,13;0,80)	0,65	
			0,84			0,19	(-0,19;1,49)	
			0,0078			0,1485	0,1279	
MTC-Form								
								0,3957
Sporadisch	171	154	138	84	71	65		
	0,57	1,10	0,66	0,33	0,48	0,25		
	(1,80)	(2,18)	(0,25;1,07)	(1,07)	(1,24)	(-0,05;0,55)	0,26	
			0,41			0,15	(-0,14;0,66)	
			0,0020			0,1065	0,2004	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	0,40	0,43	0,00	0,14	0,86	0,71		
	(0,97)	(0,79)	(-0,66;0,66)	(0,38)	(1,21)	(-0,31;1,74)	-0,91	
			0,00			0,91	(-2,35;0,53)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,0000			0,1403	0,1930	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	0,60	2,17	1,55	0,11	0,00	0,00		
	(2,32)	(3,97)	(-0,63;3,72)	(0,33)	(0,00)	(0,00;0,00)	0,83	
			0,83			0,00	(-0,87;2,53)	
			0,1443			n. b.	0,3126	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3525
0	117	100	92	53	47	42		
	0,62	0,87	0,57	0,21	0,47	0,36		
	(1,87)	(2,00)	(0,11;1,02)	(0,66)	(1,21)	(-0,08;0,79)	0,13	
			0,35			0,22	(-0,32;0,58)	
			0,0149			0,1044	0,5723	
1	32	30	26	18	15	15		
	0,34	1,00	0,42	0,28	0,67	0,33		
	(1,60)	(2,26)	(-0,69;1,54)	(0,96)	(1,29)	(-0,16;0,83)	0,06	
			0,30			0,24	(-1,00;1,12)	
			0,4417			0,1733	0,9037	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	29	21	20		
	0,57	1,88	1,22	0,48	0,38	0,05		
	(1,78)	(2,87)	(0,25;2,19)	(1,43)	(1,16)	(-0,31;0,41)	0,70	
			0,73			0,03	(-0,10;1,51)	
			0,0154			0,7715	0,0848	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,4576
Ja	98	86	78	47	37	33		
	0,50	0,87	0,42	0,55	0,62	0,21		
	(1,57)	(1,81)	(-0,06;0,91)	(1,38)	(1,30)	(-0,21;0,64)	0,14	
			0,28			0,14	(-0,38;0,66)	
			0,0876			0,3146	0,5991	
Nein	98	87	77	53	46	44		
	0,63	1,41	0,97	0,08	0,37	0,32		
	(2,01)	(2,71)	(0,35;1,60)	(0,27)	(1,12)	(-0,03;0,67)	0,40	
			0,60			0,20	(-0,13;0,93)	
			0,0026			0,0750	0,1340	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1687
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	0,50	0,00	-0,50	0,00	4,00	4,00		
	(0,71)	(0,00)	(-6,85;5,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,1210	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	82	74	45	38	34		
	0,37	1,07	0,81	0,31	0,63	0,38		
	(1,19)	(2,20)	(0,37;1,26)	(0,90)	(1,26)	(0,06;0,70)	0,39	
			0,73			0,35	(-0,23;1,01)	
			0,0005			0,0212	0,2197	
Keine Knochenmetastasen	95	88	78	54	44	42		
	0,78	1,22	0,59	0,30	0,27	0,10		
	(2,28)	(2,45)	(-0,07;1,25)	(1,08)	(1,02)	(-0,28;0,47)	0,26	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,30			0,05	(-0,23;0,74)	
			0,0798			0,6115	0,2985	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1191
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	1,30	1,98	0,89	0,81	0,53	-0,40		
	(2,67)	(2,94)	(-0,12;1,91)	(1,25)	(1,19)	(-0,95;0,15)	0,54	
			0,37			-0,17	(-0,21;1,30)	
			0,0834			0,1383	0,1557	
Niedrig	127	102	101	78	61	61		
	0,28	0,79	0,59	0,17	0,52	0,44		
	(1,23)	(1,93)	(0,20;0,99)	(0,87)	(1,27)	(0,14;0,74)	0,14	
			0,54			0,40	(-0,36;0,64)	
			0,0033			0,0042	0,5887	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,7486
<6 Monate	67	54	49	29	24	22		
	0,64	0,81	0,51	0,45	0,46	0,23		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(1,95)	(1,86)	(-0,08;1,10)	(1,35)	(1,32)	(-0,43;0,88)	0,16	
			0,28			0,13	(-0,39;0,70)	
			0,0898			0,4787	0,5644	
≥ 6 Monate	127	118	105	70	58	54		
	0,53	1,31	0,79	0,24	0,50	0,30		
	(1,74)	(2,50)	(0,28;1,31)	(0,81)	(1,17)	(0,01;0,58)	0,33	
			0,53			0,20	(-0,17;0,84)	
			0,0029			0,0410	0,1910	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,3080
Ja	71	65	56	45	35	34		
	0,44	1,52	0,98	0,42	0,51	0,18		
	(1,73)	(2,68)	(0,19;1,78)	(1,29)	(1,22)	(-0,11;0,47)	0,51	
			0,62			0,11	(-0,15;1,17)	
			0,0166			0,2259	0,1273	
Nein	125	108	99	55	48	43		
	0,64	0,92	0,54	0,20	0,46	0,35		
	(1,85)	(2,05)	(0,11;0,96)	(0,65)	(1,20)	(-0,08;0,77)	0,12	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,34			0,22	(-0,33;0,56)	
			0,0145			0,1044	0,6000	
RAS Mutationsstatus								
								0,7418
Positiv	11	10	8	2	1	1		
	1,64	2,30	1,63	0,00	0,00	0,00		
	(3,04)	(2,71)	(0,15;3,10)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,56	
			0,56			0,00	(-0,97;2,09)	
			0,0354			n. b.	0,4148	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	0,42	1,22	0,95	0,14	0,40	0,29		
	(1,45)	(2,34)	(0,24;1,66)	(0,36)	(0,91)	(-0,29;0,86)	0,51	
			0,74			0,22	(-0,43;1,46)	
			0,0101			0,3019	0,2813	
Unbekannt	140	118	108	84	67	62		
	0,53	1,02	0,54	0,33	0,51	0,27		
	(1,77)	(2,26)	(0,04;1,03)	(1,07)	(1,27)	(-0,03;0,58)	0,17	
			0,35			0,18	(-0,28;0,62)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0345			0,0810	0,4555	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,4664
Neg-Pos	8	7	5	2	1	1		
	1,75	1,71	1,20	0,00	0,00	0,00		
	(3,41)	(2,63)	(-1,49;3,89)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,38	
			0,38			0,00	(-1,69;2,44)	
			0,2835			n. b.	0,6399	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	0,53	0,72	0,25	0,00	0,25	0,25		
	(1,31)	(1,71)	(-0,52;1,02)	(0,00)	(0,71)	(-0,34;0,84)	0,00	
			0,23			0,23	(-1,01;1,01)	
			0,4973			0,3506	1,0000	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 0,00 (0,00)	3 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q12.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

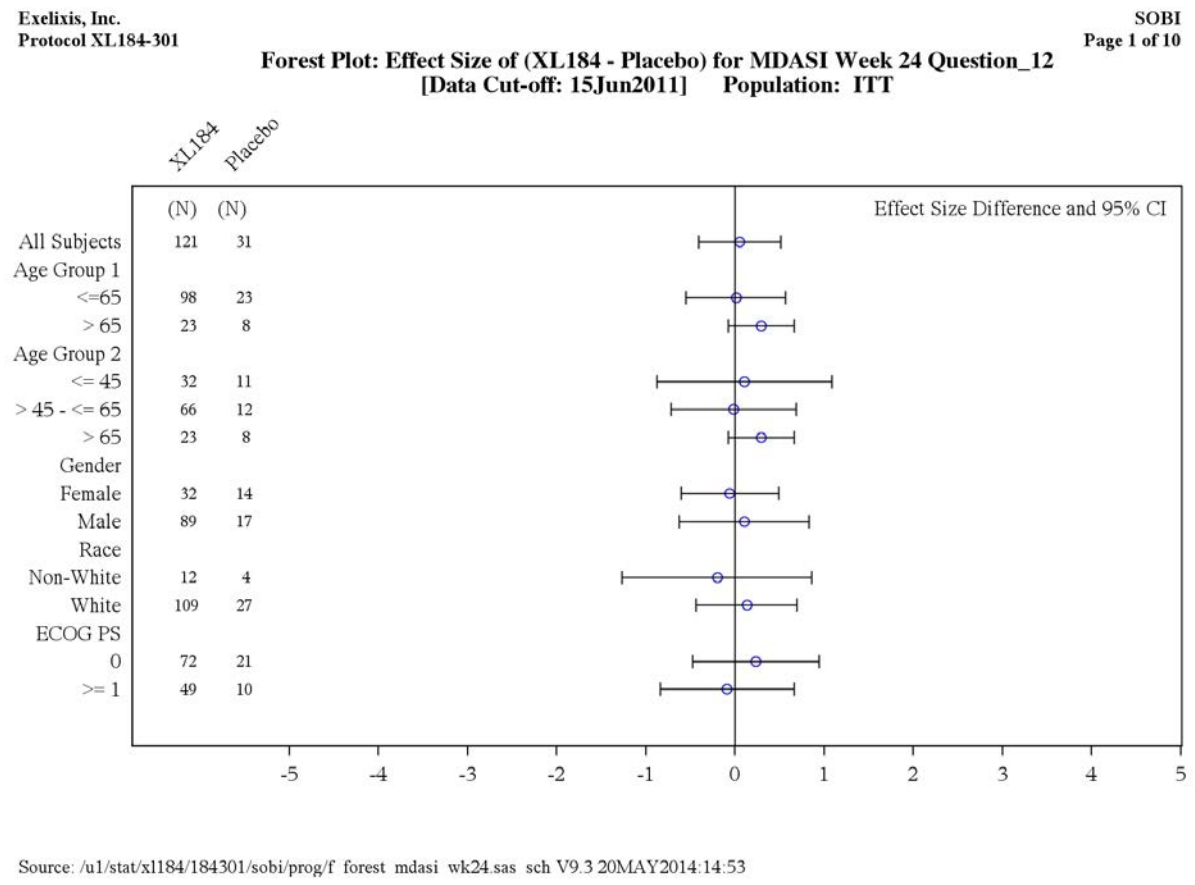


Abbildung 4-135: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

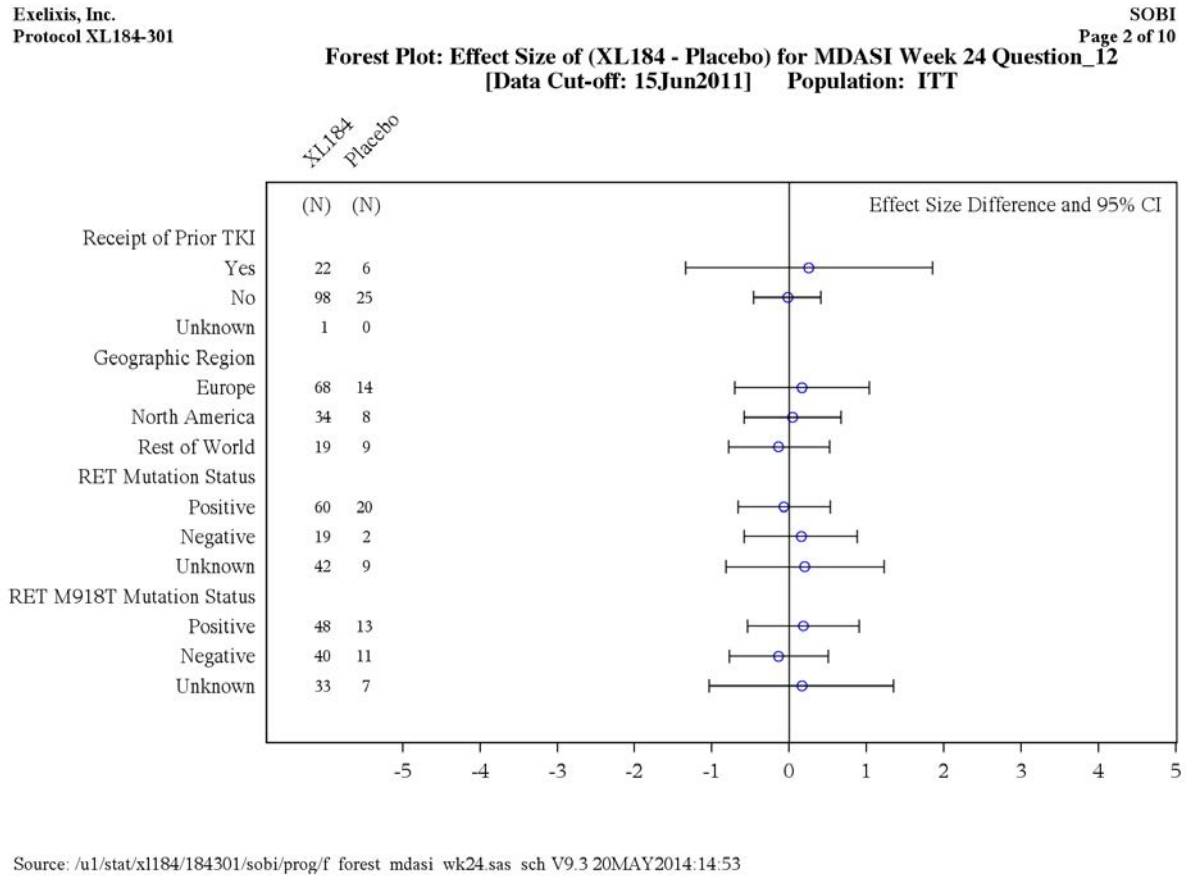


Abbildung 4-136: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

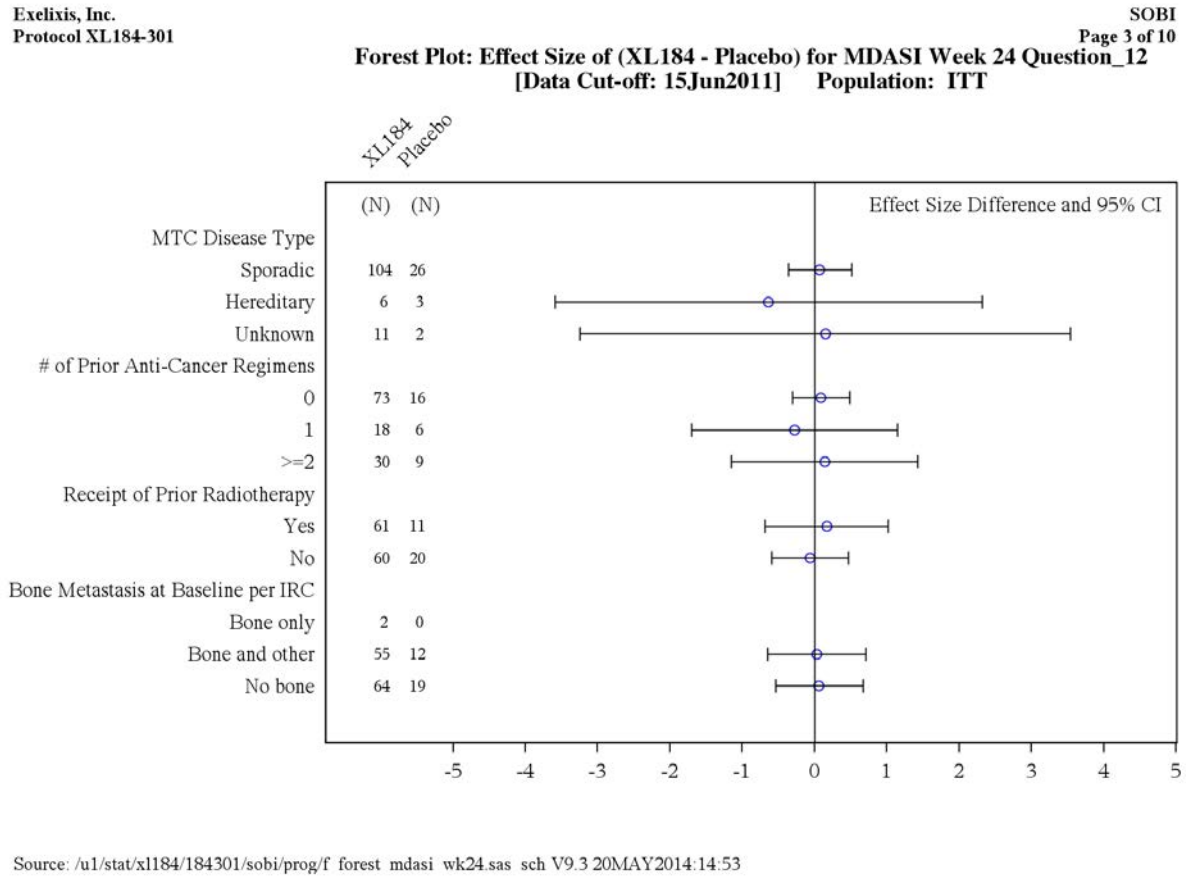


Abbildung 4-137: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

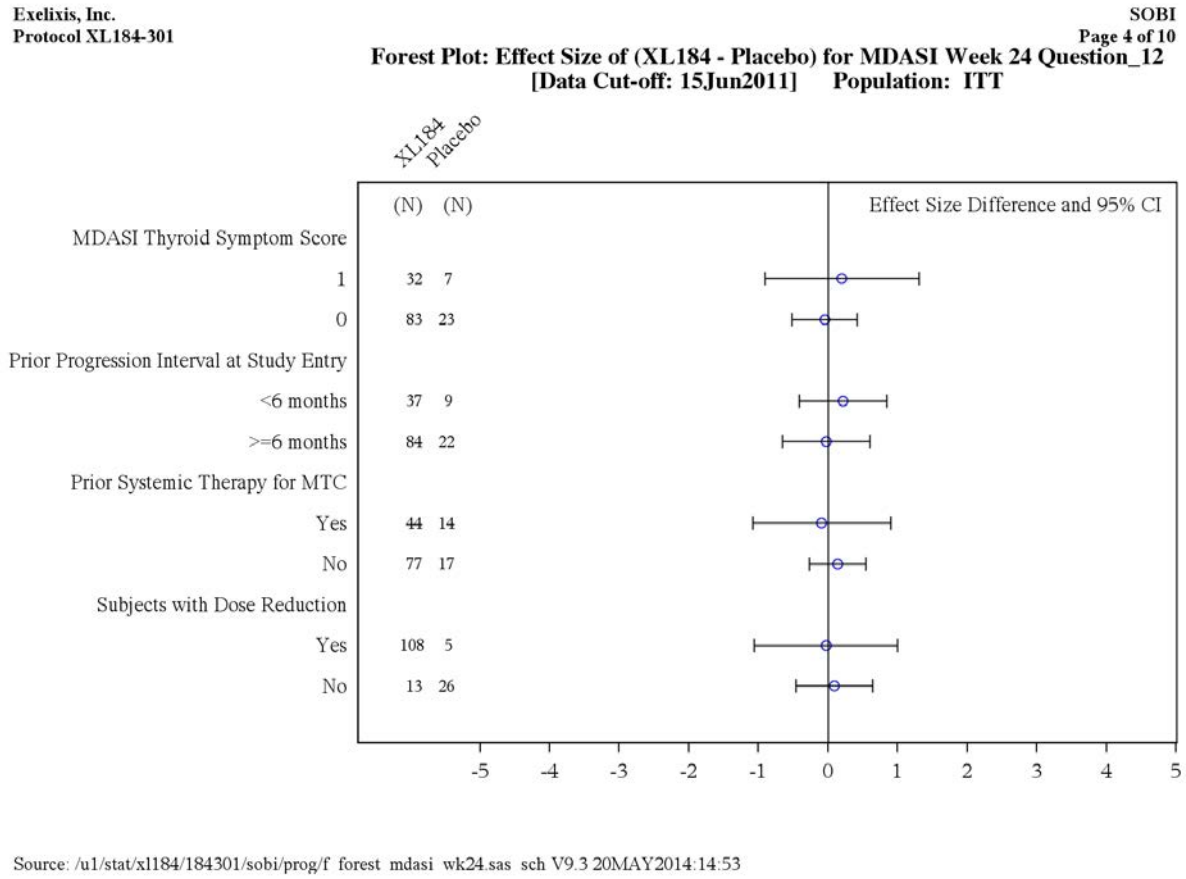


Abbildung 4-138: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

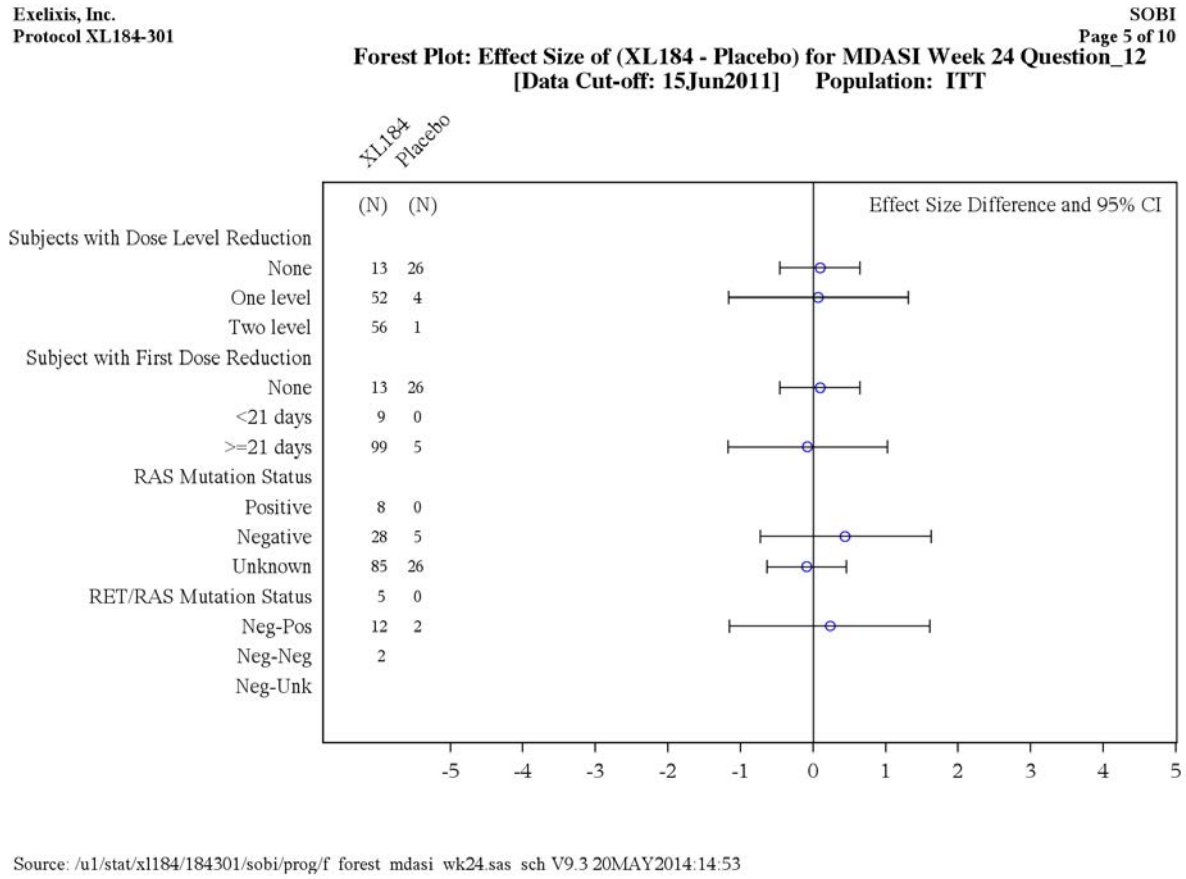


Abbildung 4-139: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24

Quelle: f8.1_q12_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-335: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Erbrechen, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	136	121	100	33	31		
	0,57	0,63	0,15	0,30	0,18	0,06		
	(1,80)	(1,63)	(-0,22;0,51)	(0,99)	(0,39)	(-0,07;0,20)	0,05	
			0,09			0,04	(-0,41;0,51)	
			0,4212			0,3253	0,8185	
Altersgruppe 1								
								0,7405
<= 65	156	109	98	80	24	23		
	0,66	0,75	0,14	0,36	0,25	0,13		
	(1,91)	(1,79)	(-0,31;0,59)	(1,09)	(0,44)	(-0,02;0,28)	0,01	
			0,09			0,08	(-0,55;0,56)	
			0,5298			0,0829	0,9790	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	0,20	0,15	0,17	0,05	0,00	-0,13		
	(1,26)	(0,46)	(-0,04;0,39)	(0,22)	(0,00)	(-0,42;0,17)	0,29	
			0,17			-0,12	(-0,08;0,66)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1035			0,3506	0,1255	
Altersgruppe 2								
								0,9350
<=45	49	36	32	30	12	11		
	0,47	0,94	0,34	0,43	0,25	0,18		
	(1,75)	(2,08)	(-0,59;1,28)	(1,41)	(0,45)	(-0,09;0,45)	0,10	
			0,21			0,11	(-0,88;1,08)	
			0,4577			0,1669	0,8384	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	0,75	0,66	0,05	0,32	0,25	0,08		
	(1,98)	(1,63)	(-0,46;0,55)	(0,87)	(0,45)	(-0,10;0,27)	-0,02	
			0,03			0,05	(-0,72;0,68)	
			0,8591			0,3388	0,9500	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	0,20	0,15	0,17	0,05	0,00	-0,13		
	(1,26)	(0,46)	(-0,04;0,39)	(0,22)	(0,00)	(-0,42;0,17)	0,29	
			0,17			-0,12	(-0,08;0,66)	
			0,1035			0,3506	0,1255	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,7379
Frauen	57	39	32	34	14	14		
	0,93	0,26	-0,13	0,29	0,14	0,00		
	(2,41)	(0,68)	(-0,85;0,60)	(0,84)	(0,36)	(0,00;0,00)	-0,06	
			-0,06			0,00	(-0,61;0,49)	
			0,7276			n. b.	0,8184	
Männer	139	97	89	66	19	17		
	0,42	0,78	0,25	0,30	0,21	0,12		
	(1,47)	(1,86)	(-0,18;0,68)	(1,07)	(0,42)	(-0,13;0,37)	0,10	
			0,18			0,09	(-0,63;0,83)	
			0,2550			0,3322	0,7953	
Ethnie								
								0,5073
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	1,67	0,38	-0,33	0,73	0,20	0,25		
	(3,41)	(0,65)	(-2,12;1,45)	(1,42)	(0,45)	(-0,55;1,05)	-0,20	
			-0,11			0,09	(-1,27;0,86)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,6887			0,3910	0,6921	
Kaukasisch	175	123	109	89	28	27		
	0,43	0,66	0,20	0,25	0,18	0,04		
	(1,46)	(1,70)	(-0,17;0,57)	(0,92)	(0,39)	(-0,10;0,17)	0,13	
			0,15			0,03	(-0,44;0,69)	
			0,2781			0,5735	0,6605	
ECOG-PS								
								0,5731
0	113	79	72	52	21	21		
	0,26	0,49	0,31	0,15	0,14	0,05		
	(1,30)	(1,51)	(-0,12;0,73)	(0,54)	(0,36)	(-0,05;0,15)	0,23	
			0,27			0,04	(-0,48;0,94)	
			0,1570			0,3293	0,5185	
>1	83	57	49	48	12	10		
	0,99	0,82	-0,08	0,46	0,25	0,10		
	(2,26)	(1,77)	(-0,74;0,58)	(1,30)	(0,45)	(-0,31;0,51)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-0,84;0,66)	
			0,8055			0,5911	0,8068	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6575
Ja	36	28	22	23	6	6		
	0,33	1,04	0,36	0,65	0,17	0,00		
	(1,26)	(2,17)	(-0,83;1,55)	(1,67)	(0,41)	(0,00;0,00)	0,25	
			0,25			0,00	(-1,34;1,85)	
			0,5317			n. b.	0,7459	
Nein	157	107	98	76	27	25		
	0,63	0,48	0,04	0,20	0,19	0,08		
	(1,92)	(1,36)	(-0,32;0,40)	(0,65)	(0,40)	(-0,09;0,25)	-0,02	
			0,03			0,05	(-0,46;0,41)	
			0,8205			0,3273	0,9131	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	0,00	6,00	6,00	0,00				
	(0,00)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8388
Europa	113	75	68	54	15	14		
	0,42	0,68	0,29	0,48	0,33	0,07		
	(1,49)	(1,79)	(-0,26;0,85)	(1,26)	(0,49)	(-0,20;0,35)	0,16	
			0,21			0,05	(-0,71;1,03)	
			0,2952			0,5830	0,7204	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	0,51	0,62	0,06	0,03	0,00	0,00		
	(1,74)	(1,61)	(-0,37;0,49)	(0,18)	(0,00)	(0,00;0,00)	0,04	
			0,04			0,00	(-0,59;0,67)	
			0,7820			n. b.	0,8940	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	1,31	0,47	-0,21	0,20	0,11	0,11		
	(2,83)	(0,84)	(-1,26;0,84)	(0,77)	(0,33)	(-0,15;0,37)	-0,14	
			-0,09			0,05	(-0,79;0,52)	
			0,6781			0,3466	0,6658	
RET-Mutationsstatus								
								0,8733

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	68	60	57	21	20		
	0,51	0,56	0,00	0,40	0,19	0,10		
	(1,69)	(1,44)	(-0,53;0,53)	(1,21)	(0,40)	(-0,04;0,24)	-0,07	
			0,00			0,07	(-0,66;0,53)	
			1,0000			0,1625	0,8285	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	0,80	0,57	0,26	0,00	0,00	0,00		
	(2,06)	(1,59)	(-0,16;0,68)	(0,00)	(0,00)	(0,00;0,00)	0,15	
			0,15			0,00	(-0,59;0,88)	
			0,2048			n. b.	0,6813	
Unbekannt	69	45	42	33	10	9		
	0,55	0,78	0,31	0,21	0,20	0,00		
	(1,86)	(1,92)	(-0,43;1,05)	(0,65)	(0,42)	(-0,38;0,38)	0,20	
			0,20			0,00	(-0,82;1,22)	
			0,4029			1,0000	0,7008	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8186
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	0,40	0,66	0,31	0,24	0,14	0,08		
	(1,52)	(1,59)	(-0,17;0,80)	(0,73)	(0,36)	(-0,09;0,24)	0,18	
			0,24			0,06	(-0,54;0,90)	
			0,1999			0,3370	0,6153	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	0,63	0,47	-0,15	0,40	0,17	0,09		
	(1,86)	(1,22)	(-0,73;0,43)	(1,45)	(0,39)	(-0,11;0,29)	-0,14	
			-0,09			0,05	(-0,78;0,50)	
			0,6050			0,3409	0,6659	
Unbekannt	53	38	33	29	7	7		
	0,72	0,79	0,27	0,28	0,29	0,00		
	(2,10)	(2,07)	(-0,67;1,22)	(0,70)	(0,49)	(-0,53;0,53)	0,16	
			0,16			0,00	(-1,04;1,35)	
			0,5618			1,0000	0,7916	
MTC-Form								
								0,8941
Sporadisch	171	116	104	84	28	26		
	0,57	0,62	0,15	0,33	0,14	0,04		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,80)	(1,59)	(-0,19;0,50)	(1,07)	(0,36)	(-0,10;0,18)	0,07	
			0,10			0,02	(-0,36;0,51)	
			0,3796			0,5739	0,7431	
Hereditär	10	8	6	7	3	3		
	0,40	0,25	-0,17	0,14	0,67	0,33		
	(0,97)	(0,71)	(-1,85;1,51)	(0,38)	(0,58)	(-1,10;1,77)	-0,64	
			-0,21			0,42	(-3,59;2,32)	
			0,8090			0,4226	0,6263	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	0,60	1,00	0,27	0,11	0,00	0,00		
	(2,32)	(2,37)	(-2,37;2,91)	(0,33)	(0,00)	(0,00;0,00)	0,15	
			0,15			0,00	(-3,25;3,54)	
			0,8225			n. b.	0,9262	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,8375
0	117	81	73	53	18	16		
	0,62	0,48	0,21	0,21	0,17	0,06		
	(1,87)	(1,26)	(-0,09;0,50)	(0,66)	(0,38)	(-0,17;0,30)	0,09	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			0,04	(-0,31;0,49)	
			0,1671			0,5805	0,6560	
1	32	21	18	18	6	6		
	0,34	0,43	-0,22	0,28	0,17	0,17		
	(1,60)	(0,98)	(-1,37;0,93)	(0,96)	(0,41)	(-0,26;0,60)	-0,28	
			-0,16			0,12	(-1,70;1,15)	
			0,6889			0,3632	0,6905	
>=2	47	34	30	29	9	9		
	0,57	1,12	0,23	0,48	0,22	0,00		
	(1,78)	(2,47)	(-0,94;1,40)	(1,43)	(0,44)	(0,00;0,00)	0,14	
			0,14			0,00	(-1,15;1,43)	
			0,6867			n. b.	0,8263	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,6430
Ja	98	68	61	47	13	11		
	0,50	0,82	0,34	0,55	0,23	0,09		
	(1,57)	(1,92)	(-0,20;0,89)	(1,38)	(0,44)	(-0,27;0,45)	0,17	
			0,23			0,06	(-0,69;1,02)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2113			0,5884	0,6974	
Nein	98	68	60	53	20	20		
	0,63	0,44	-0,05	0,08	0,15	0,05		
	(2,01)	(1,25)	(-0,55;0,45)	(0,27)	(0,37)	(-0,05;0,15)	-0,06	
			-0,03			0,03	(-0,59;0,47)	
			0,8406			0,3299	0,8173	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,9038
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	0,50	0,00	-0,50	0,00				
	(0,71)	(0,00)	(-6,85;5,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	45	13	12		
	0,37	0,55	0,20	0,31	0,31	0,17		
	(1,19)	(1,53)	(-0,15;0,55)	(0,90)	(0,48)	(-0,08;0,41)	0,03	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,18			0,15	(-0,65;0,71)	
			0,2525			0,1661	0,9296	
Keine Knochenmetastasen	95	72	64	54	20	19		
	0,78	0,72	0,13	0,30	0,10	0,00		
	(2,28)	(1,73)	(-0,51;0,76)	(1,08)	(0,31)	(-0,16;0,16)	0,06	
			0,06			0,00	(-0,54;0,67)	
			0,6939			1,0000	0,8311	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,5431
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	1,30	1,47	0,34	0,81	0,29	-0,14		
	(2,67)	(2,42)	(-0,89;1,57)	(1,25)	(0,49)	(-0,49;0,21)	0,20	
			0,14			-0,06	(-0,91;1,31)	
			0,5730			0,3559	0,7114	
Niedrig	127	83	83	78	23	23		
	0,28	0,33	0,07	0,17	0,13	0,13		
	(1,23)	(1,05)	(-0,20;0,34)	(0,87)	(0,34)	(-0,02;0,28)	-0,05	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,07			0,12	(-0,52;0,42)	
			0,5960			0,0829	0,8245	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6026
<6 Monate	67	41	37	29	10	9		
	0,64	0,66	0,38	0,45	0,30	0,00		
	(1,95)	(1,74)	(-0,17;0,92)	(1,35)	(0,48)	(-0,38;0,38)	0,21	
			0,21			0,00	(-0,41;0,84)	
			0,1688			1,0000	0,5002	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	0,53	0,62	0,05	0,24	0,13	0,09		
	(1,74)	(1,59)	(-0,43;0,52)	(0,81)	(0,34)	(-0,04;0,22)	-0,03	
			0,03			0,06	(-0,66;0,60)	
			0,8417			0,1621	0,9263	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,6355
Ja	71	50	44	45	14	14		
	0,44	0,72	-0,07	0,42	0,21	0,07		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(1,73)	(1,87)	(-0,95;0,81)	(1,29)	(0,43)	(-0,08;0,23)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-1,08;0,90)	
			0,8767			0,3356	0,8586	
Nein	125	86	77	55	19	17		
	0,64	0,58	0,27	0,20	0,16	0,06		
	(1,85)	(1,48)	(-0,02;0,57)	(0,65)	(0,37)	(-0,16;0,28)	0,14	
			0,17			0,04	(-0,27;0,54)	
			0,0704			0,5795	0,5072	
RAS Mutationsstatus								
								0,4674
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	1,64	1,80	0,88	0,00				
	(3,04)	(3,08)	(-0,34;2,09)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,30			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1334			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	0,42	0,66	0,57	0,14	0,20	0,00		
	(1,45)	(1,60)	(-0,07;1,21)	(0,36)	(0,45)	(0,00;0,00)	0,44	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,44			0,00	(-0,73;1,62)	
			0,0767			n. b.	0,4485	
Unbekannt	140	94	85	84	28	26		
	0,53	0,50	-0,06	0,33	0,18	0,08		
	(1,77)	(1,38)	(-0,53;0,41)	(1,07)	(0,39)	(-0,08;0,24)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-0,64;0,46)	
			0,8026			0,3269	0,7514	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	1,75	1,29	0,40	0,00				
	(3,41)	(2,63)	(-0,71;1,51)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,13			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,3739			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	0,53	0,29	0,25	0,00	0,00	0,00		
	(1,31)	(0,83)	(-0,36;0,86)	(0,00)	(0,00)	(0,00;0,00)	0,23	
			0,23			0,00	(-1,16;1,61)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3889			n. b.	0,7294	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q12.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

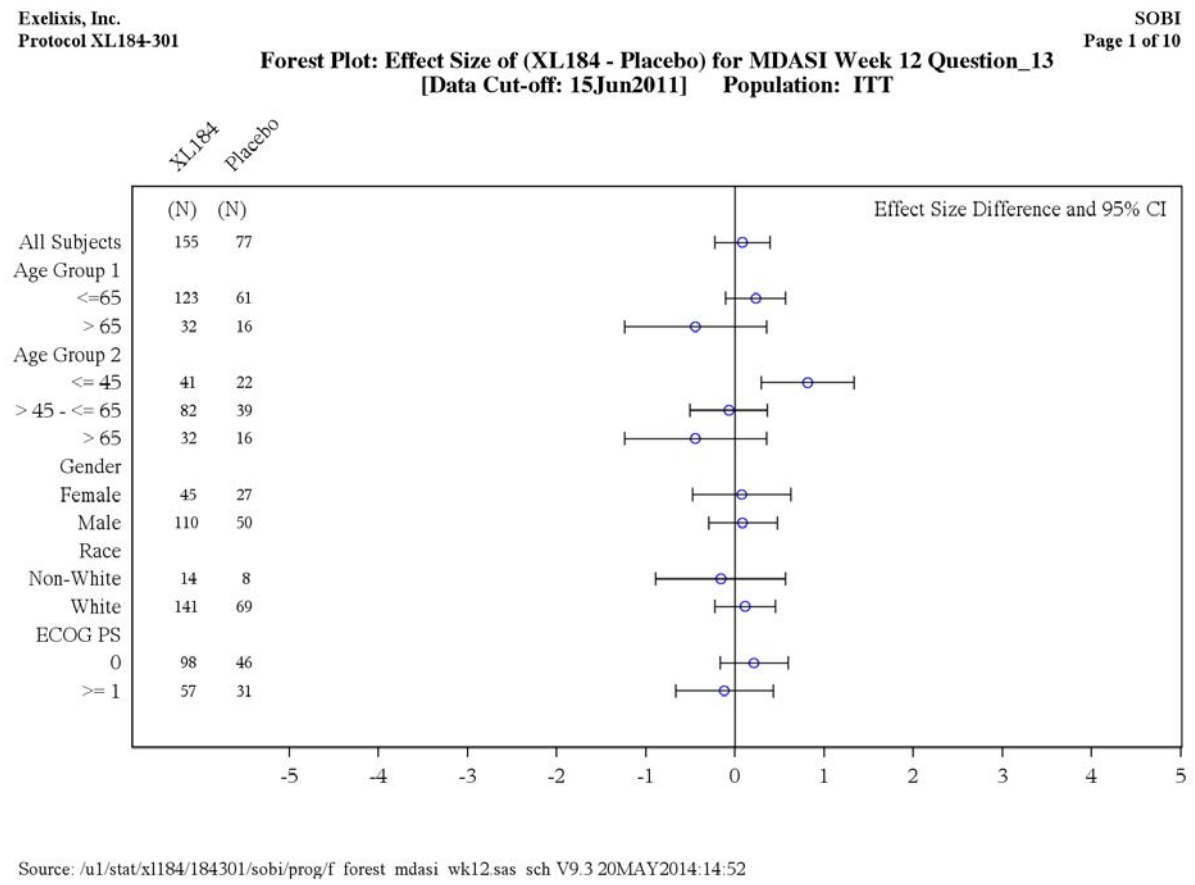


Abbildung 4-140: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

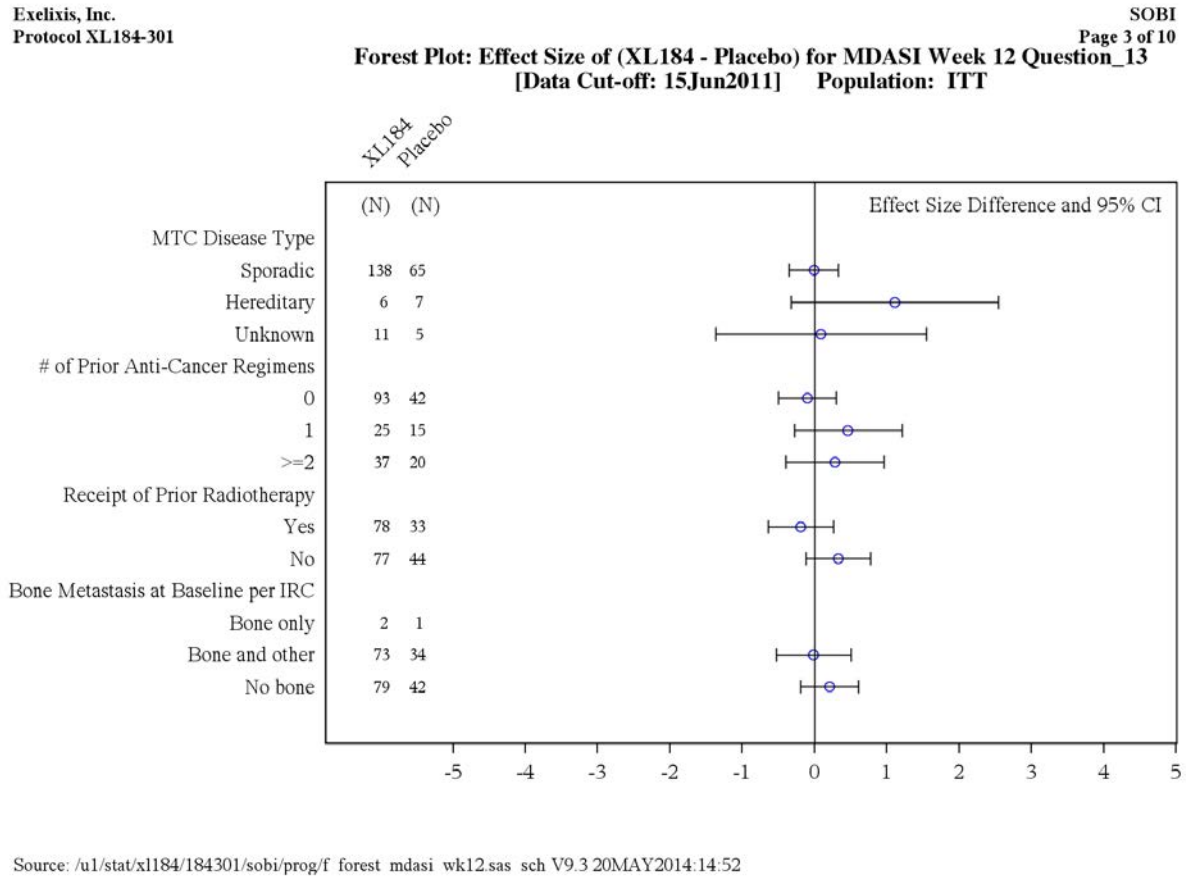


Abbildung 4-141: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

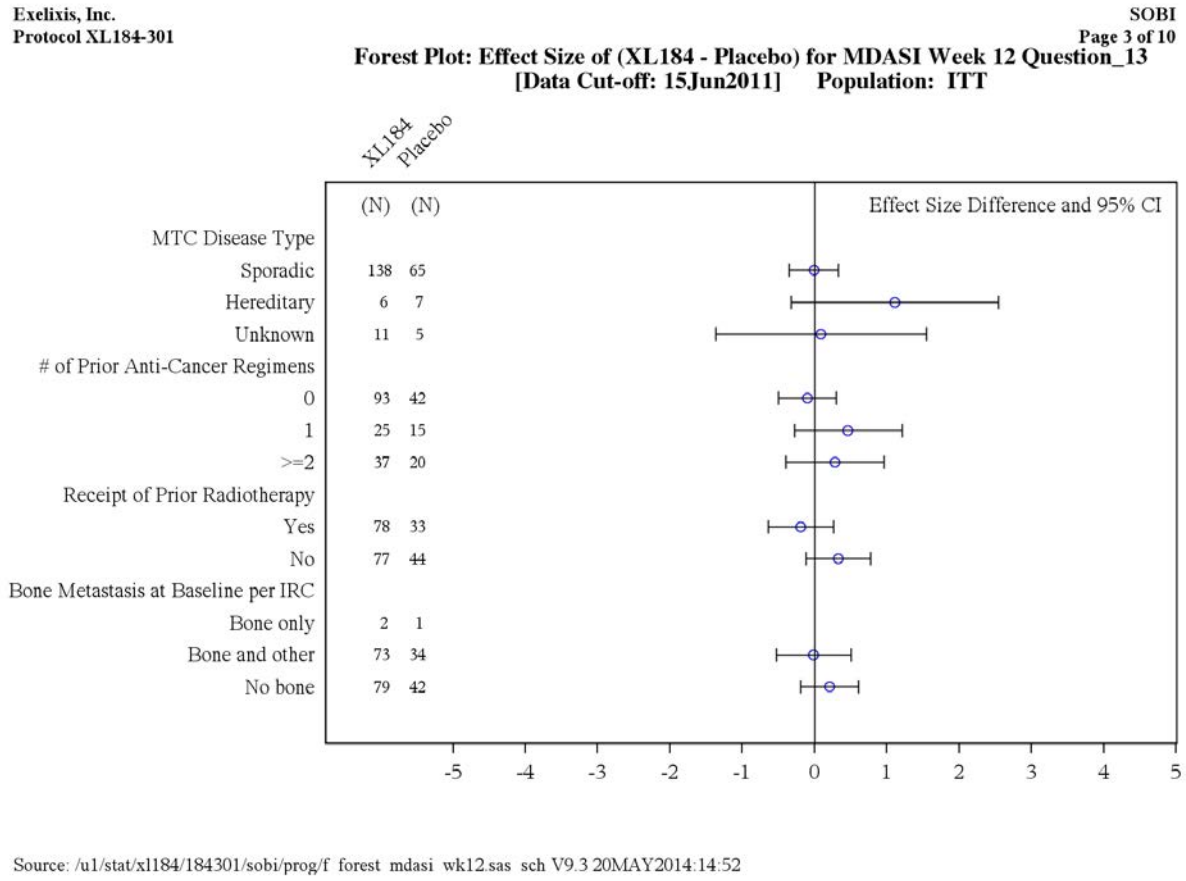


Abbildung 4-142: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

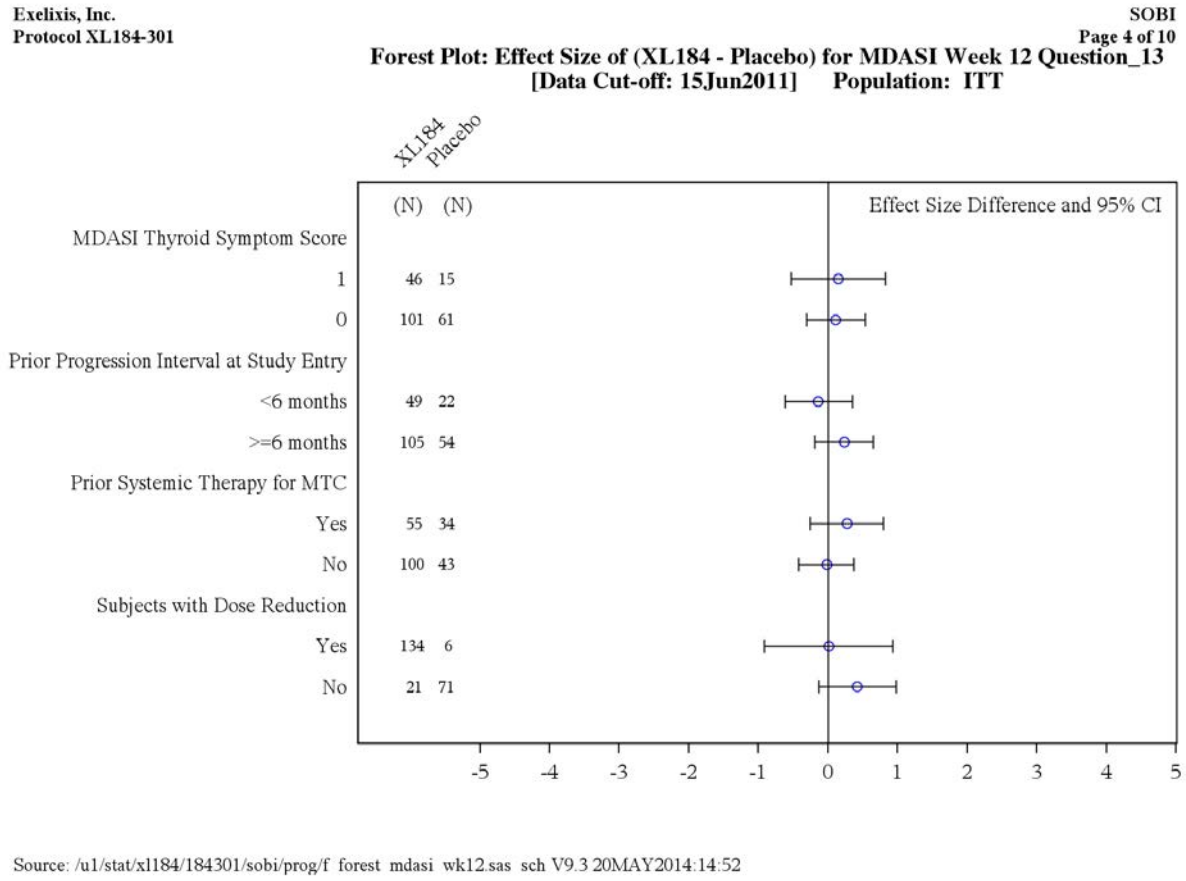


Abbildung 4-143: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

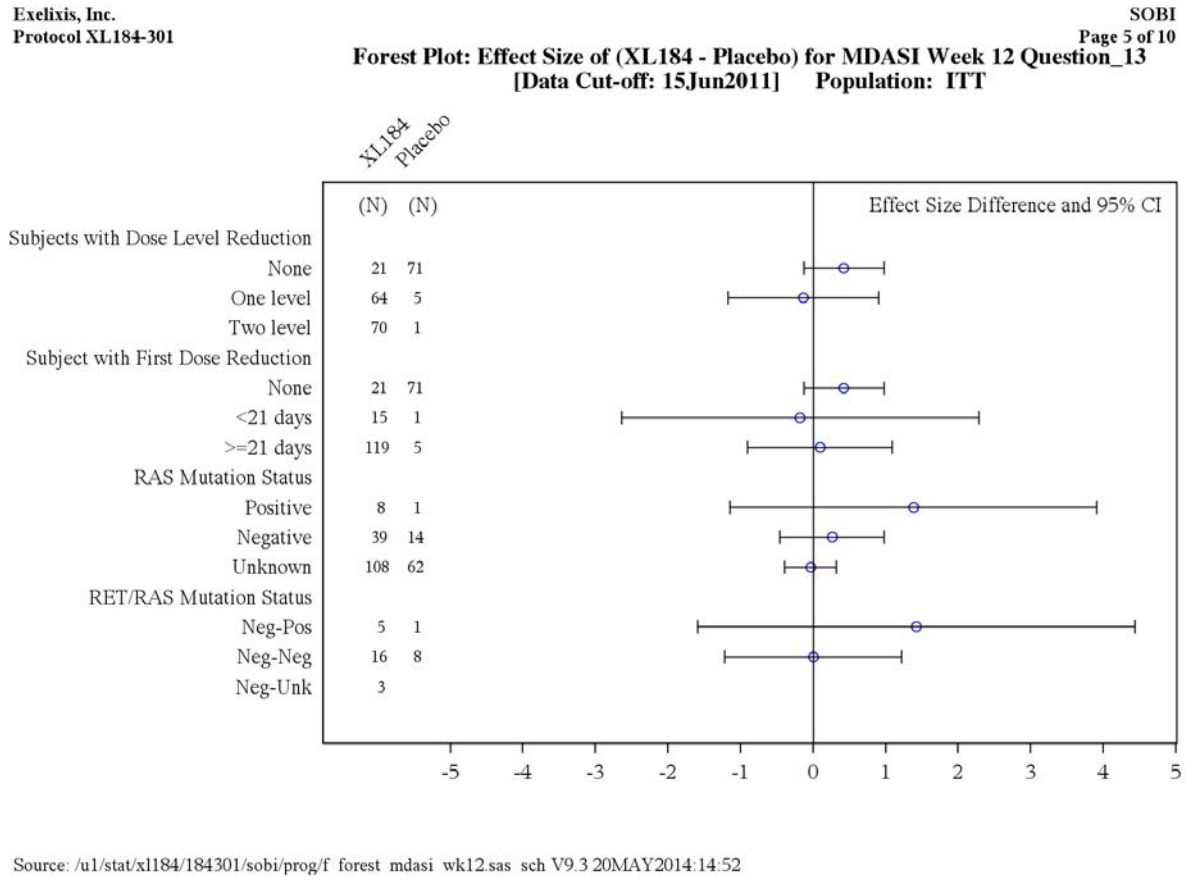


Abbildung 4-144: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-336: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	174	155	101	83	77		
	1,70	1,89	0,29	1,39	1,42	0,10		
	(2,41)	(2,38)	(-0,15;0,73)	(1,97)	(2,09)	(-0,38;0,59)	0,08	
			0,13			0,05	(-0,23;0,39)	
			0,1947			0,6709	0,6050	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,0766
≤ 65	156	135	123	80	64	61		
	1,71	1,99	0,41	1,36	1,25	-0,10		
	(2,41)	(2,47)	(-0,05;0,88)	(1,89)	(1,59)	(-0,61;0,41)	0,23	
			0,18			-0,04	(-0,11;0,56)	
			0,0822			0,6995	0,1794	
> 65	39	39	32	21	19	16		
	1,64	1,54	-0,19	1,48	2,00	0,88		
	(2,43)	(2,05)	(-1,38;1,00)	(2,29)	(3,25)	(-0,50;2,25)	-0,45	
			-0,08			0,37	(-1,24;0,35)	
			0,7498			0,1948	0,2659	
Altersgruppe 2								
								0,0160
≤45	49	45	41	30	24	22		
	1,22	1,89	0,66	1,97	0,83	-1,09		
	(2,12)	(2,14)	(-0,01;1,32)	(2,20)	(1,31)	(-2,03;-0,15)	0,81	
			0,31			-0,51	(0,29;1,33)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0520			0,0246	0,0026	
45 - 65	107	90	82	50	40	39		
	1,93	2,04	0,29	1,00	1,50	0,46		
	(2,51)	(2,62)	(-0,33;0,92)	(1,59)	(1,71)	(-0,08;1,01)	-0,07	
			0,13			0,20	(-0,51;0,36)	
			0,3555			0,0950	0,7330	
> 65	39	39	32	21	19	16		
	1,64	1,54	-0,19	1,48	2,00	0,88		
	(2,43)	(2,05)	(-1,38;1,00)	(2,29)	(3,25)	(-0,50;2,25)	-0,45	
			-0,08			0,37	(-1,24;0,35)	
			0,7498			0,1948	0,2659	
Geschlecht								
								0,9749
Frauen	57	53	45	35	29	27		
	1,46	1,30	0,20	1,49	1,45	0,04		
	(2,42)	(1,56)	(-0,59;0,99)	(1,98)	(1,92)	(-0,93;1,01)	0,07	
			0,09			0,02	(-0,48;0,62)	
			0,6107			0,9382	0,7943	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	138	121	110	66	54	50		
	1,80	2,15	0,33	1,33	1,41	0,14		
	(2,40)	(2,63)	(-0,21;0,87)	(1,98)	(2,19)	(-0,42;0,70)	0,08	
			0,14			0,06	(-0,30;0,47)	
			0,2308			0,6174	0,6743	
Ethnie								
								0,5874
Nicht kaukasisch	21	15	14	11	9	8		
	2,10	1,60	-0,29	1,00	1,33	0,13		
	(2,77)	(1,80)	(-1,33;0,76)	(1,90)	(1,32)	(-1,74;1,99)	-0,16	
			-0,11			0,05	(-0,89;0,56)	
			0,5661			0,8786	0,6434	
Kaukasisch	174	159	141	90	74	69		
	1,65	1,92	0,35	1,43	1,43	0,10		
	(2,36)	(2,43)	(-0,13;0,82)	(1,98)	(2,17)	(-0,41;0,62)	0,11	
			0,15			0,05	(-0,23;0,45)	
			0,1500			0,6954	0,5266	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,3045
0	113	105	98	53	49	46		
	1,64	1,74	0,32	1,19	0,98	-0,17		
	(2,45)	(2,27)	(-0,21;0,85)	(2,01)	(1,80)	(-0,81;0,46)	0,21	
			0,14			-0,07	(-0,17;0,59)	
			0,2395			0,5829	0,2734	
>=1	82	69	57	48	34	31		
	1,78	2,12	0,25	1,60	2,06	0,52		
	(2,36)	(2,54)	(-0,55;1,04)	(1,92)	(2,33)	(-0,26;1,29)	-0,12	
			0,11			0,23	(-0,67;0,43)	
			0,5400			0,1836	0,6580	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,0291
Ja	35	37	29	24	18	18		
	1,37	2,54	1,72	1,63	1,11	-0,22		
	(1,97)	(2,95)	(0,72;2,72)	(2,43)	(1,71)	(-1,21;0,77)	0,90	
			0,80			-0,10	(0,23;1,57)	
			0,0015			0,6412	0,0099	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	135	125	76	64	58		
	1,74	1,70	-0,02	1,28	1,47	0,21		
	(2,44)	(2,16)	(-0,50;0,46)	(1,80)	(2,18)	(-0,37;0,79)	-0,10	
			-0,01			0,09	(-0,45;0,26)	
			0,9475			0,4781	0,5845	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	3,33	3,00	-3,00	4,00	4,00	0,00		
	(4,93)	(4,24)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,8369
Europa	113	93	85	55	40	37		
	1,54	2,02	0,33	1,36	1,73	0,35		
	(2,11)	(2,45)	(-0,22;0,88)	(1,98)	(2,09)	(-0,29;0,99)	-0,01	
			0,16			0,17	(-0,46;0,44)	
			0,2381			0,2725	0,9628	
Nordamerika	57	57	47	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,67	1,54	0,28	1,26	0,93	-0,19		
	(2,69)	(2,41)	(-0,72;1,27)	(2,05)	(2,28)	(-1,18;0,81)	0,19	
			0,11			-0,07	(-0,41;0,78)	
			0,5775			0,7048	0,5386	
Restliche Welt	25	24	23	15	14	13		
	2,48	2,21	0,17	1,73	1,57	0,00		
	(2,89)	(1,98)	(-0,80;1,15)	(1,87)	(1,55)	(-1,18;1,18)	0,07	
			0,07			0,00	(-0,52;0,66)	
			0,7143			1,0000	0,8171	
RET-Mutationsstatus								
								0,5059
Positiv	97	85	77	58	48	45		
	1,66	1,31	-0,21	1,48	1,35	0,02		
	(2,38)	(1,93)	(-0,74;0,32)	(2,13)	(2,01)	(-0,68;0,73)	-0,10	
			-0,09			0,01	(-0,48;0,28)	
			0,4397			0,9495	0,6021	
Negativ	29	29	24	10	9	9		
	1,83	2,17	0,67	1,40	1,33	-0,22		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,45)	(2,61)	(-0,65;1,98)	(1,58)	(1,32)	(-1,54;1,10)	0,39	
			0,29			-0,10	(-0,60;1,38)	
			0,3055			0,7078	0,4265	
Unbekannt	69	60	54	33	26	23		
	1,70	2,58	0,83	1,21	1,58	0,39		
	(2,47)	(2,66)	(-0,01;1,68)	(1,82)	(2,48)	(-0,43;1,21)	0,19	
			0,37			0,17	(-0,41;0,80)	
			0,0526			0,3342	0,5269	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,8883
Positiv	75	65	60	41	33	30		
	1,52	1,22	-0,05	1,44	1,27	-0,03		
	(2,24)	(1,78)	(-0,59;0,49)	(2,10)	(2,11)	(-1,01;0,94)	-0,01	
			-0,02			-0,02	(-0,47;0,45)	
			0,8528			0,9446	0,9738	
Negativ	67	63	56	30	27	26		
	1,81	2,11	0,43	1,10	1,33	0,04		
	(2,49)	(2,56)	(-0,38;1,23)	(1,73)	(1,62)	(-0,58;0,66)	0,17	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,19			0,02	(-0,37;0,72)	
			0,2910			0,8994	0,5349	
Unbekannt	53	46	39	30	23	21		
	1,81	2,54	0,62	1,60	1,74	0,38		
	(2,56)	(2,66)	(-0,46;1,69)	(2,04)	(2,56)	(-0,58;1,34)	0,10	
			0,26			0,16	(-0,58;0,77)	
			0,2556			0,4176	0,7713	
MTC-Form								
								0,2147
Sporadisch	170	155	138	84	71	65		
	1,82	1,90	0,20	1,17	1,35	0,22		
	(2,47)	(2,39)	(-0,28;0,67)	(1,69)	(2,06)	(-0,26;0,69)	-0,01	
			0,09			0,10	(-0,35;0,33)	
			0,4148			0,3641	0,9591	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	0,80	2,14	1,17	3,00	1,14	-1,43		
	(1,75)	(2,67)	(-0,51;2,85)	(2,93)	(1,21)	(-4,58;1,72)	1,11	
			0,50			-0,61	(-0,32;2,54)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1345			0,3100	0,1167	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	0,87	1,67	1,00	2,00	2,80	0,80		
	(1,77)	(2,23)	(-0,90;2,90)	(2,78)	(3,27)	(-2,41;4,01)	0,09	
			0,46			0,36	(-1,37;1,55)	
			0,2681			0,5275	0,8951	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3997
0	117	101	93	53	47	42		
	1,68	1,54	-0,05	1,30	1,49	0,17		
	(2,43)	(2,07)	(-0,58;0,47)	(1,90)	(2,32)	(-0,55;0,89)	-0,10	
			-0,02			0,07	(-0,50;0,30)	
			0,8391			0,6434	0,6331	
1	31	30	25	18	15	15		
	1,10	1,53	0,36	1,44	1,27	-0,47		
	(1,70)	(2,16)	(-0,39;1,11)	(1,92)	(1,79)	(-1,74;0,80)	0,46	
			0,20			-0,26	(-0,28;1,21)	
			0,3333			0,4441	0,2156	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	43	37	30	21	20		
	2,13	2,95	1,11	1,50	1,38	0,40		
	(2,70)	(2,89)	(-0,10;2,32)	(2,18)	(1,80)	(-0,33;1,13)	0,28	
			0,44			0,16	(-0,40;0,96)	
			0,0713			0,2685	0,4104	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,1125
Ja	98	86	78	47	37	33		
	1,91	1,97	0,15	1,36	1,70	0,61		
	(2,53)	(2,44)	(-0,47;0,77)	(2,05)	(2,45)	(-0,18;1,39)	-0,19	
			0,06			0,25	(-0,64;0,26)	
			0,6226			0,1269	0,4051	
Nein	97	88	77	54	46	44		
	1,48	1,82	0,43	1,41	1,20	-0,27		
	(2,27)	(2,33)	(-0,21;1,07)	(1,92)	(1,75)	(-0,89;0,34)	0,33	
			0,20			-0,13	(-0,12;0,77)	
			0,1851			0,3745	0,1487	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,2004
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	4,00	2,00	-2,00	6,00	9,00	3,00		
	(4,24)	(1,41)	(-27,4;23,41)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,3857	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	82	73	46	38	34		
	1,60	2,06	0,47	1,15	1,63	0,50		
	(2,35)	(2,51)	(-0,21;1,14)	(1,83)	(1,99)	(-0,35;1,35)	-0,02	
			0,21			0,23	(-0,53;0,50)	
			0,1710			0,2383	0,9522	
Keine Knochenmetastasen	95	89	79	54	44	42		
	1,76	1,75	0,20	1,50	1,07	-0,29		
	(2,45)	(2,29)	(-0,40;0,81)	(2,01)	(1,85)	(-0,85;0,27)	0,21	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,09			-0,12	(-0,19;0,61)	
			0,5062			0,3092	0,2937	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,8036
Hoch	57	46	46	21	15	15		
	2,93	3,24	0,28	2,24	2,07	-0,13		
	(3,02)	(2,86)	(-0,77;1,33)	(2,32)	(2,28)	(-1,26;0,99)	0,15	
			0,10			-0,05	(-0,53;0,82)	
			0,5900			0,8030	0,6674	
Niedrig	126	103	101	78	61	61		
	1,05	1,38	0,38	1,10	1,38	0,18		
	(1,77)	(1,88)	(-0,10;0,85)	(1,76)	(2,10)	(-0,38;0,74)	0,11	
			0,21			0,10	(-0,31;0,53)	
			0,1214			0,5221	0,6057	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2946
<6 Monate	67	54	49	30	24	22		
	2,37	1,83	-0,31	0,80	0,63	0,05		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,91)	(2,04)	(-1,10;0,49)	(1,40)	(1,06)	(-0,49;0,58)	-0,14	
			-0,12			0,02	(-0,62;0,35)	
			0,4443			0,8623	0,5719	
≥ 6 Monate	126	119	105	70	58	54		
	1,36	1,93	0,57	1,66	1,74	0,09		
	(2,04)	(2,53)	(0,04;1,10)	(2,13)	(2,34)	(-0,57;0,76)	0,23	
			0,28			0,04	(-0,19;0,65)	
			0,0360			0,7804	0,2822	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,3806
Ja	70	65	55	46	35	34		
	1,63	2,15	0,65	1,39	1,37	0,06		
	(2,38)	(2,60)	(-0,17;1,48)	(1,99)	(1,78)	(-0,62;0,74)	0,27	
			0,29			0,03	(-0,26;0,79)	
			0,1188			0,8617	0,3139	
Nein	125	109	100	55	48	43		
	1,74	1,73	0,09	1,38	1,46	0,14		
	(2,43)	(2,24)	(-0,43;0,61)	(1,97)	(2,31)	(-0,57;0,85)	-0,02	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,04			0,06	(-0,42;0,37)	
			0,7298			0,6921	0,9140	
RAS Mutationsstatus								
								0,2443
Positiv	10	11	8	2	1	1		
	2,10	2,64	2,25	2,00	2,00	-2,00		
	(3,11)	(2,80)	(-0,35;4,85)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	1,38	
			0,73			-0,65	(-1,15;3,91)	
			0,0796			n. b.	0,2379	
Negativ	45	45	39	14	15	14		
	1,76	2,36	0,46	1,50	1,33	-0,07		
	(2,14)	(2,53)	(-0,39;1,31)	(1,79)	(1,80)	(-0,93;0,79)	0,26	
			0,22			-0,03	(-0,46;0,98)	
			0,2790			0,8606	0,4769	
Unbekannt	140	118	108	85	67	62		
	1,65	1,64	0,08	1,35	1,43	0,18		
	(2,45)	(2,26)	(-0,44;0,61)	(2,00)	(2,18)	(-0,40;0,75)	-0,04	
			0,04			0,08	(-0,40;0,32)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,7551			0,5397	0,8204	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,1719
Neg-Pos	7	8	5	2	1	1		
	1,71	1,88	2,60	2,00	2,00	-2,00		
	(3,30)	(2,47)	(-1,38;6,58)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	1,42	
			0,80			-0,62	(-1,59;4,43)	
			0,1443			n. b.	0,2608	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,16	2,50	0,00	1,25	1,25	0,00		
	(2,24)	(2,81)	(-1,69;1,69)	(1,39)	(1,39)	(-1,41;1,41)	0,00	
			0,00			0,00	(-1,22;1,22)	
			1,0000			1,0000	1,0000	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 1,00 (1,73)	3 1,00 (-3,30;5,30) n. b. 0,4226	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q13.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

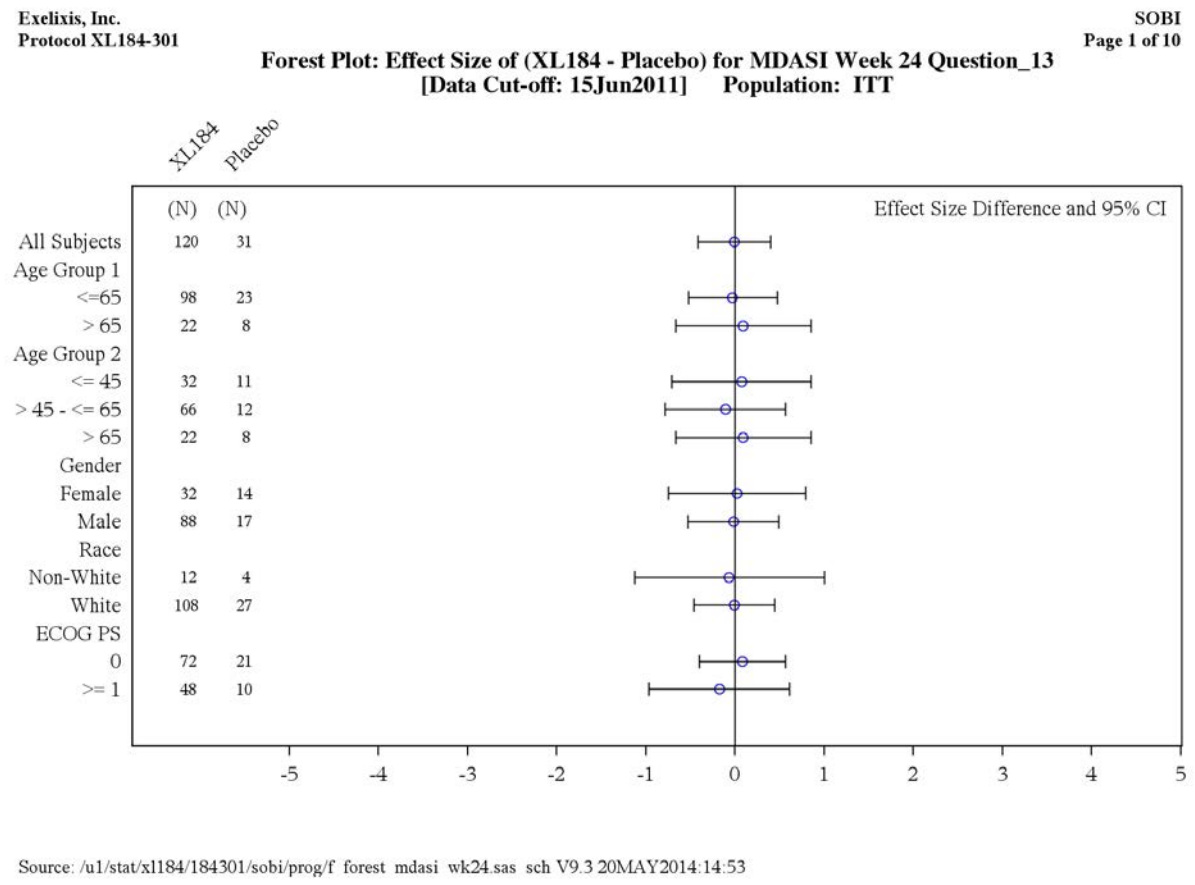


Abbildung 4-145: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24

Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

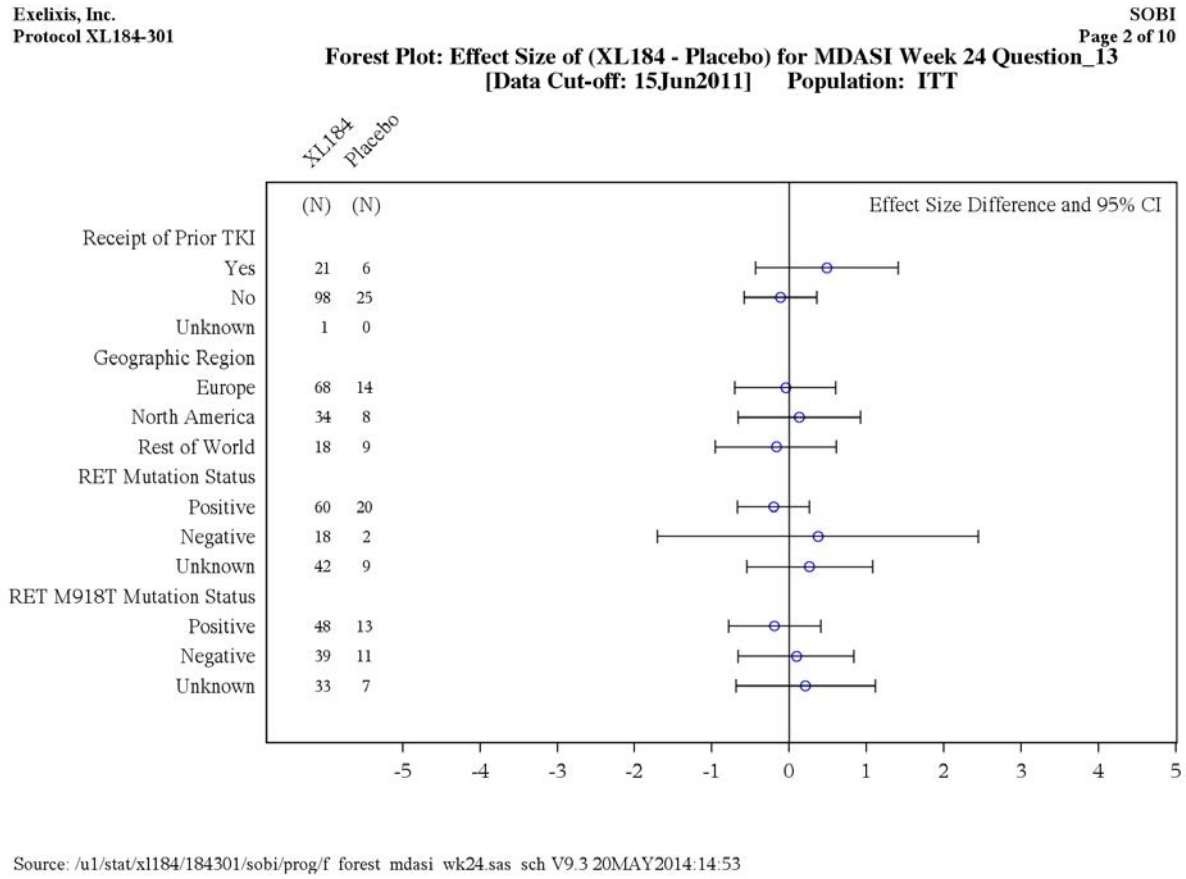


Abbildung 4-146: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

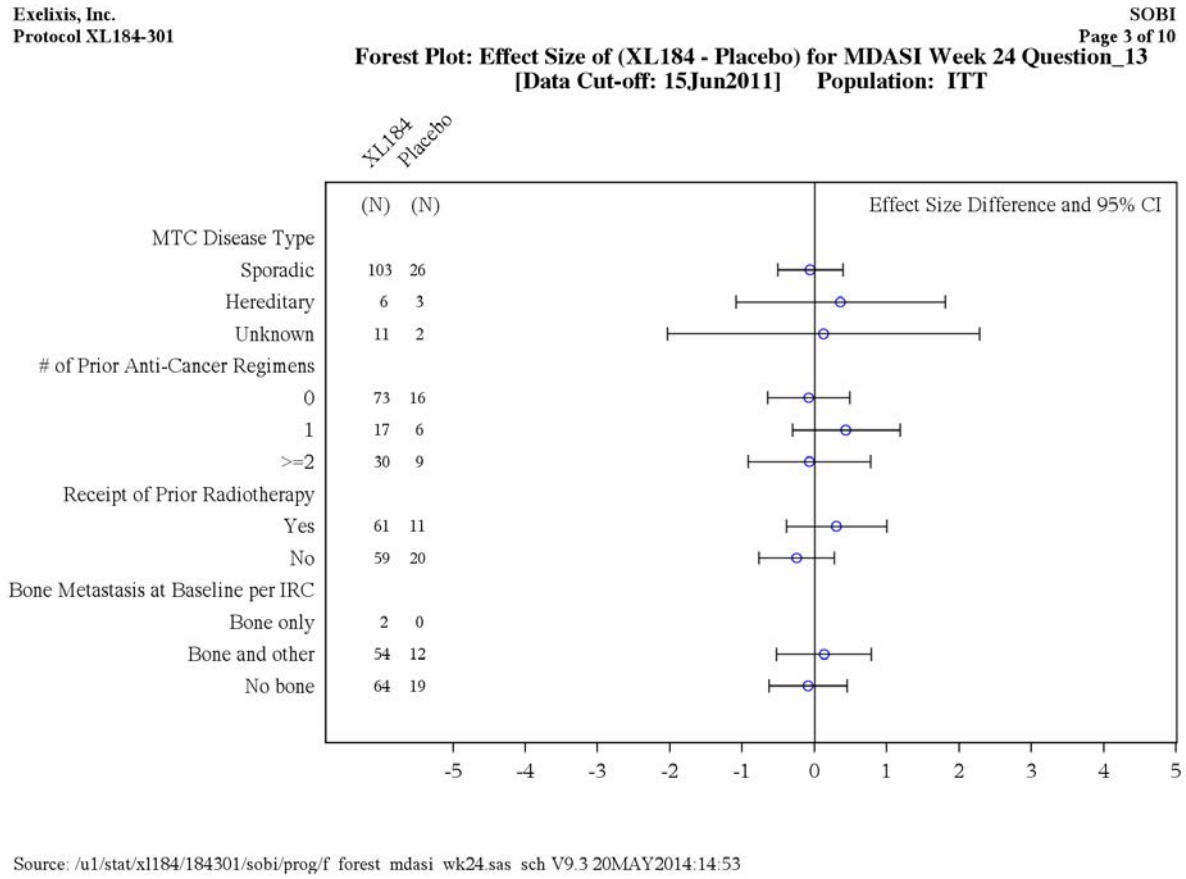


Abbildung 4-147: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

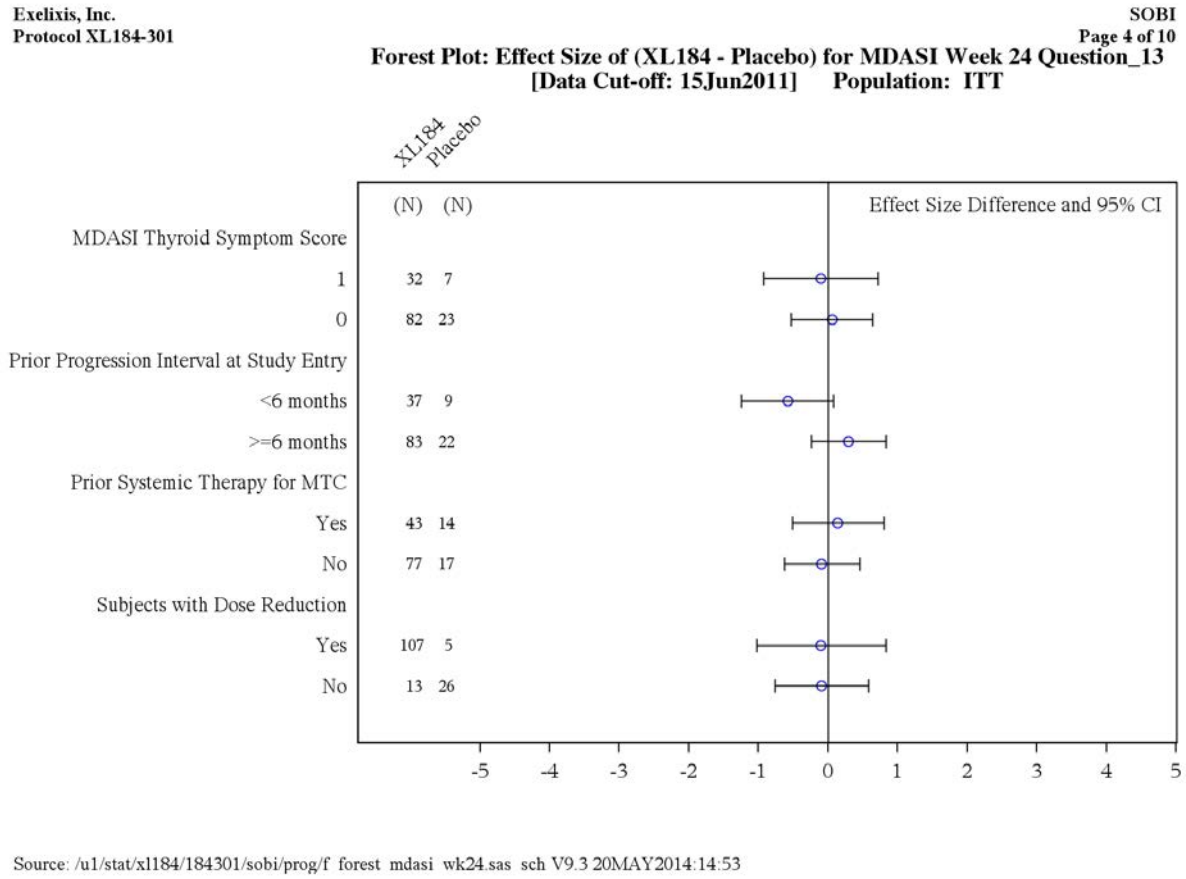


Abbildung 4-148: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

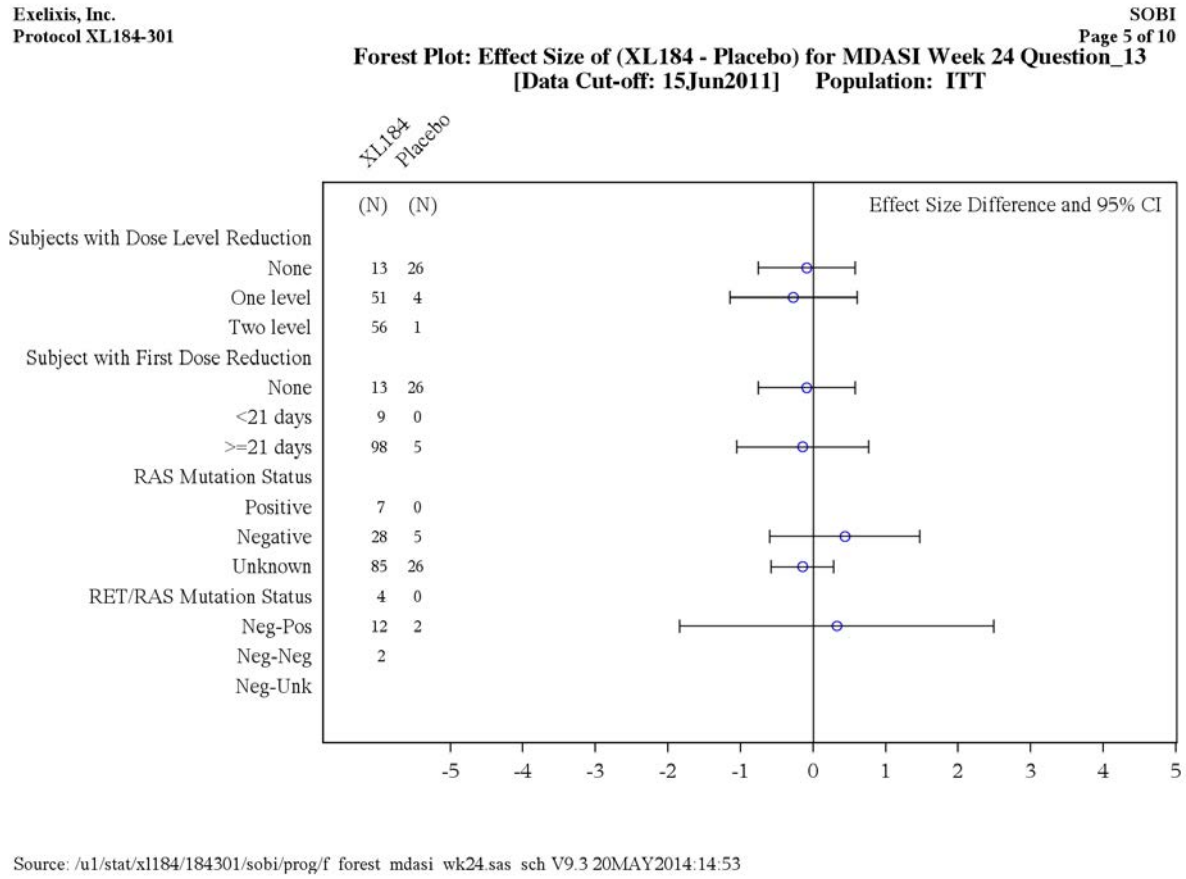


Abbildung 4-149: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24
Quelle: f8.1_q13_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-337: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	136	120	101	33	31		
	1,70	1,65	0,14	1,39	1,30	0,16		
	(2,41)	(2,15)	(-0,31;0,59)	(1,97)	(1,90)	(-0,48;0,80)	-0,01	
			0,06			0,07	(-0,42;0,40)	
			0,5323			0,6122	0,9670	
Altersgruppe 1								
								0,8140
<= 65	156	109	98	80	24	23		
	1,71	1,73	0,07	1,36	1,29	0,13		
	(2,41)	(2,18)	(-0,44;0,58)	(1,89)	(1,81)	(-0,60;0,86)	-0,03	
			0,03			0,06	(-0,52;0,47)	
			0,7818			0,7143	0,9160	
> 65	39	27	22	21	9	8		
	1,64	1,30	0,45	1,48	1,33	0,25		
	(2,43)	(2,03)	(-0,51;1,42)	(2,29)	(2,24)	(-1,47;1,97)	0,09	
			0,19			0,10	(-0,67;0,85)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3384			0,7406	0,8191	
Altersgruppe 2								
								0,9064
<=45	49	36	32	30	12	11		
	1,22	1,67	0,06	1,97	1,17	-0,09		
	(2,12)	(2,22)	(-0,85;0,98)	(2,20)	(1,40)	(-1,31;1,13)	0,07	
			0,03			-0,04	(-0,71;0,85)	
			0,8902			0,8713	0,8548	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	1,93	1,77	0,08	1,00	1,42	0,33		
	(2,51)	(2,18)	(-0,56;0,71)	(1,59)	(2,19)	(-0,69;1,36)	-0,11	
			0,03			0,15	(-0,79;0,56)	
			0,8113			0,4893	0,7388	
> 65	39	27	22	21	9	8		
	1,64	1,30	0,45	1,48	1,33	0,25		
	(2,43)	(2,03)	(-0,51;1,42)	(2,29)	(2,24)	(-1,47;1,97)	0,09	
			0,19			0,10	(-0,67;0,85)	
			0,3384			0,7406	0,8191	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,9223
Frauen	57	39	32	35	14	14		
	1,46	1,23	0,19	1,49	1,57	0,14		
	(2,42)	(1,97)	(-0,87;1,24)	(1,98)	(2,14)	(-1,03;1,32)	0,02	
			0,08			0,06	(-0,75;0,79)	
			0,7192			0,7967	0,9589	
Männer	138	97	88	66	19	17		
	1,80	1,81	0,13	1,33	1,11	0,18		
	(2,40)	(2,21)	(-0,37;0,62)	(1,98)	(1,73)	(-0,62;0,97)	-0,02	
			0,05			0,08	(-0,53;0,49)	
			0,6135			0,6452	0,9302	
Ethnie								
								0,9189
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,10	0,92	-0,42	1,00	1,80	-0,25		
	(2,77)	(1,04)	(-1,91;1,08)	(1,90)	(2,05)	(-2,25;1,75)	-0,07	
			-0,17			-0,10	(-1,13;1,00)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5521			0,7177	0,8959	
Kaukasisch	174	123	108	90	28	27		
	1,65	1,72	0,20	1,43	1,21	0,22		
	(2,36)	(2,23)	(-0,27;0,68)	(1,98)	(1,89)	(-0,50;0,94)	-0,01	
			0,09			0,10	(-0,46;0,44)	
			0,3979			0,5326	0,9712	
ECOG-PS								
								0,5605
0	113	79	72	53	21	21		
	1,64	1,73	0,24	1,19	0,71	0,05		
	(2,45)	(2,29)	(-0,35;0,82)	(2,01)	(1,31)	(-0,50;0,60)	0,08	
			0,10			0,02	(-0,40;0,56)	
			0,4231			0,8579	0,7383	
>1	82	57	48	48	12	10		
	1,78	1,53	0,00	1,60	2,33	0,40		
	(2,36)	(1,96)	(-0,72;0,72)	(1,92)	(2,35)	(-1,48;2,28)	-0,18	
			0,00			0,18	(-0,97;0,61)	
			1,0000			0,6424	0,6482	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,2789
Ja	35	28	21	24	6	6		
	1,37	2,04	1,05	1,63	0,17	0,00		
	(1,97)	(2,67)	(-0,02;2,12)	(2,43)	(0,41)	(0,00;0,00)	0,48	
			0,48			0,00	(-0,44;1,41)	
			0,0550			n. b.	0,2930	
Nein	157	107	98	76	27	25		
	1,74	1,47	-0,06	1,28	1,56	0,20		
	(2,44)	(1,83)	(-0,56;0,44)	(1,80)	(2,01)	(-0,61;1,01)	-0,12	
			-0,03			0,09	(-0,59;0,35)	
			0,8076			0,6142	0,6262	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	3,33	10,00	1,00	4,00				
	(4,93)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,8479
Europa	113	75	68	55	15	14		
	1,54	1,75	0,18	1,36	1,53	0,29		
	(2,11)	(2,05)	(-0,40;0,75)	(1,98)	(1,77)	(-0,92;1,49)	-0,05	
			0,09			0,14	(-0,71;0,60)	
			0,5400			0,6178	0,8730	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,67	1,60	0,32	1,26	0,44	0,00		
	(2,69)	(2,51)	(-0,62;1,27)	(2,05)	(1,33)	(0,00;0,00)	0,13	
			0,13			0,00	(-0,66;0,92)	
			0,4922			n. b.	0,7403	
Restliche Welt	25	19	18	15	9	9		
	2,48	1,37	-0,33	1,73	1,78	0,11		
	(2,89)	(1,74)	(-1,59;0,92)	(1,87)	(2,44)	(-1,49;1,72)	-0,17	
			-0,13			0,04	(-0,96;0,61)	
			0,5821			0,8771	0,6528	
RET-Mutationsstatus								
								0,5285

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	68	60	58	21	20		
	1,66	1,43	0,08	1,48	1,52	0,55		
	(2,38)	(1,86)	(-0,46;0,62)	(2,13)	(2,20)	(-0,37;1,47)	-0,20	
			0,04			0,24	(-0,67;0,26)	
			0,7580			0,2246	0,3819	
Negativ	29	23	18	10	2	2		
	1,83	1,91	0,83	1,40	1,50	0,00		
	(2,45)	(2,50)	(-0,70;2,37)	(1,58)	(2,12)	(0,00;0,00)	0,37	
			0,37			0,00	(-1,71;2,44)	
			0,2687			n. b.	0,7142	
Unbekannt	69	45	42	33	10	9		
	1,70	1,84	-0,07	1,21	0,80	-0,67		
	(2,47)	(2,38)	(-0,92;0,77)	(1,82)	(1,03)	(-1,53;0,19)	0,26	
			-0,03			-0,29	(-0,55;1,08)	
			0,8651			0,1114	0,5229	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7234
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,52	1,34	0,04	1,44	1,21	0,46		
	(2,24)	(1,67)	(-0,59;0,67)	(2,10)	(1,97)	(-0,69;1,61)	-0,19	
			0,02			0,21	(-0,79;0,41)	
			0,8944			0,3978	0,5273	
Negativ	67	45	39	30	12	11		
	1,81	1,93	0,56	1,10	1,67	0,36		
	(2,49)	(2,59)	(-0,29;1,41)	(1,73)	(2,31)	(-0,85;1,58)	0,09	
			0,25			0,16	(-0,66;0,83)	
			0,1873			0,5189	0,8135	
Unbekannt	53	38	33	30	7	7		
	1,81	1,74	-0,21	1,60	0,86	-0,71		
	(2,56)	(2,18)	(-1,18;0,75)	(2,04)	(0,69)	(-1,87;0,45)	0,21	
			-0,09			-0,30	(-0,69;1,11)	
			0,6577			0,1824	0,6386	
MTC-Form								
								0,8443
Sporadisch	170	116	103	84	28	26		
	1,82	1,59	-0,02	1,17	1,07	0,12		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,47)	(2,12)	(-0,50;0,46)	(1,69)	(1,88)	(-0,53;0,76)	-0,06	
			-0,01			0,05	(-0,51;0,39)	
			0,9365			0,7176	0,7921	
Hereditär	10	8	6	8	3	3		
	0,80	2,00	0,83	3,00	2,67	0,00		
	(1,75)	(3,02)	(-1,31;2,98)	(2,93)	(1,53)	(-4,97;4,97)	0,36	
			0,36			0,00	(-1,09;1,81)	
			0,3632			1,0000	0,5797	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	0,87	2,00	1,27	2,00	2,50	1,00		
	(1,77)	(1,95)	(-0,48;3,03)	(2,78)	(2,12)	(-37,1;39,12)	0,12	
			0,58			0,46	(-2,04;2,28)	
			0,1370			0,7952	0,9014	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,7408
0	117	81	73	53	18	16		
	1,68	1,37	0,00	1,30	1,56	0,19		
	(2,43)	(1,74)	(-0,58;0,58)	(1,90)	(2,04)	(-0,67;1,04)	-0,08	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,00			0,08	(-0,65;0,49)	
			1,0000			0,6461	0,7746	
1	31	21	17	18	6	6		
	1,10	1,33	-0,06	1,44	0,33	-0,83		
	(1,70)	(1,74)	(-0,80;0,68)	(1,92)	(0,52)	(-1,87;0,20)	0,43	
			-0,03			-0,47	(-0,31;1,18)	
			0,8679			0,0925	0,2374	
>=2	47	34	30	30	9	9		
	2,13	2,50	0,60	1,50	1,44	0,78		
	(2,70)	(2,96)	(-0,48;1,68)	(2,18)	(2,13)	(-0,93;2,49)	-0,07	
			0,24			0,31	(-0,92;0,77)	
			0,2638			0,3247	0,8661	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2014
Ja	98	68	61	47	13	11		
	1,91	1,91	0,36	1,36	1,08	-0,36		
	(2,53)	(2,37)	(-0,33;1,05)	(2,05)	(1,44)	(-1,17;0,45)	0,30	
			0,15			-0,15	(-0,39;1,00)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2981			0,3409	0,3844	
Nein	97	68	59	54	20	20		
	1,48	1,38	-0,08	1,41	1,45	0,45		
	(2,27)	(1,88)	(-0,67;0,50)	(1,92)	(2,16)	(-0,47;1,37)	-0,25	
			-0,04			0,21	(-0,77;0,27)	
			0,7730			0,3173	0,3458	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,6249
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	4,00	3,00	-1,00	6,00				
	(4,24)	(1,41)	(-51,8;49,82)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,8440			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	62	54	46	13	12		
	1,60	1,44	0,28	1,15	0,85	0,00		
	(2,35)	(2,09)	(-0,37;0,93)	(1,83)	(1,28)	(-0,98;0,98)	0,13	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			0,00	(-0,53;0,78)	
			0,3939			1,0000	0,7005	
Keine Knochenmetastasen	95	72	64	54	20	19		
	1,76	1,79	0,06	1,50	1,60	0,26		
	(2,45)	(2,22)	(-0,56;0,69)	(2,01)	(2,19)	(-0,66;1,18)	-0,09	
			0,03			0,11	(-0,63;0,45)	
			0,8425			0,5557	0,7484	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,7262
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	2,93	2,66	-0,16	2,24	2,14	0,14		
	(3,02)	(2,72)	(-1,18;0,87)	(2,32)	(2,34)	(-2,02;2,31)	-0,10	
			-0,05			0,05	(-0,93;0,72)	
			0,7578			0,8770	0,7969	
Niedrig	126	83	82	78	23	23		
	1,05	1,37	0,32	1,10	0,91	0,22		
	(1,77)	(1,90)	(-0,20;0,83)	(1,76)	(1,68)	(-0,48;0,92)	0,06	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,18			0,12	(-0,53;0,64)	
			0,2245			0,5271	0,8489	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,0430
<6 Monate	67	41	37	30	10	9		
	2,37	1,22	-0,59	0,80	2,50	0,89		
	(2,91)	(1,49)	(-1,32;0,13)	(1,40)	(2,46)	(-1,12;2,90)	-0,58	
			-0,23			0,35	(-1,25;0,08)	
			0,1056			0,3384	0,0850	
≥ 6 Monate	126	95	83	70	23	22		
	1,36	1,83	0,47	1,66	0,78	-0,14		
	(2,04)	(2,36)	(-0,09;1,03)	(2,13)	(1,35)	(-0,67;0,40)	0,29	
			0,23			-0,07	(-0,24;0,83)	
			0,0962			0,6017	0,2813	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,5913
Ja	70	50	43	46	14	14		
	1,63	2,08	0,53	1,39	1,07	0,21		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,38)	(2,69)	(-0,23;1,30)	(1,99)	(1,77)	(-0,94;1,37)	0,14	
			0,24			0,10	(-0,51;0,80)	
			0,1649			0,6960	0,6630	
Nein	40	17	13	90	28	26		
	1,73	1,82	-0,08	1,49	1,29	0,12		
	(2,31)	(2,21)	(-1,78;1,62)	(2,04)	(1,80)	(-0,52;0,75)	-0,09	
			-0,04			0,05	(-0,76;0,58)	
			0,9231			0,7133	0,7854	
RAS Mutationsstatus								
								0,3249
Positiv	10	10	7	2	0	0		
	2,10	2,10	1,29	2,00				
	(3,11)	(3,11)	(-2,84;5,41)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,42			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,4747			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	1,76	2,06	0,50	1,50	1,00	-0,40		
	(2,14)	(2,08)	(-0,39;1,39)	(1,79)	(1,22)	(-1,51;0,71)	0,44	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,24			-0,19	(-0,60;1,47)	
			0,2571			0,3739	0,3967	
Unbekannt	140	94	85	85	28	26		
	1,65	1,46	-0,07	1,35	1,36	0,27		
	(2,45)	(2,06)	(-0,57;0,43)	(2,00)	(2,00)	(-0,48;1,02)	-0,15	
			-0,03			0,12	(-0,58;0,28)	
			0,7801			0,4689	0,4974	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	7	7	4	2	0	0		
	1,71	1,43	1,75	2,00				
	(3,30)	(3,36)	(-6,09;9,59)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,54			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5285			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,16	2,43	0,67	1,25	1,50	0,00		
	(2,24)	(2,10)	(-1,10;2,43)	(1,39)	(2,12)	(0,00;0,00)	0,33	
			0,33			0,00	(-1,84;2,49)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4229			n. b.	0,7481	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q13.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

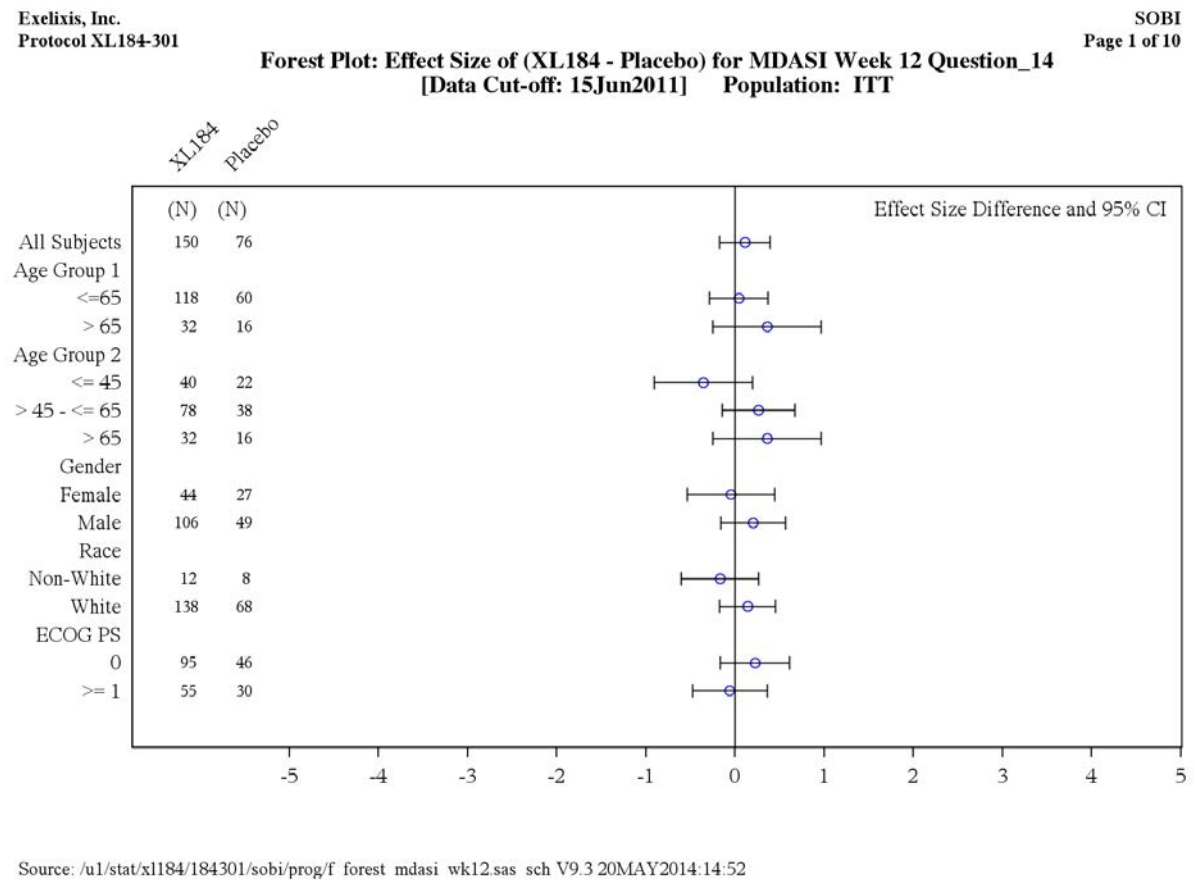


Abbildung 4-150: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

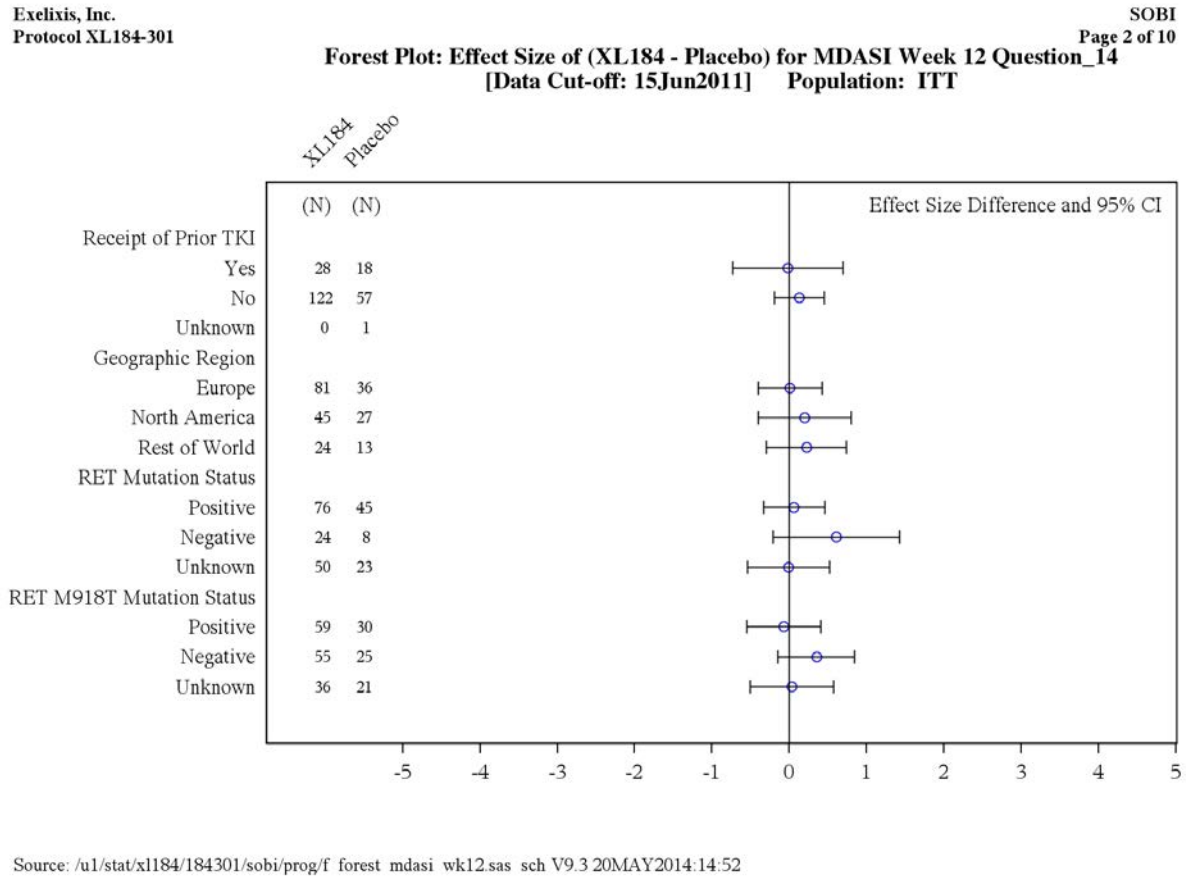


Abbildung 4-151: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

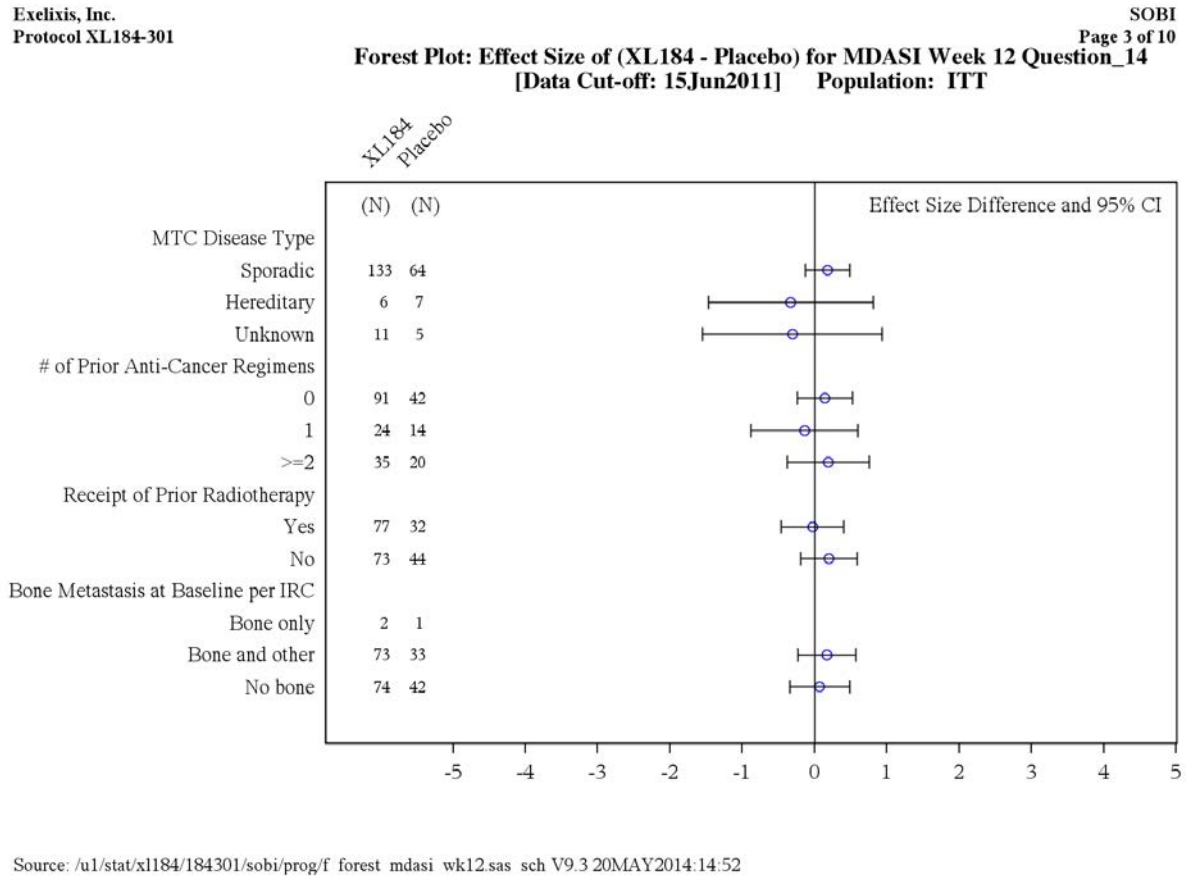


Abbildung 4-152: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

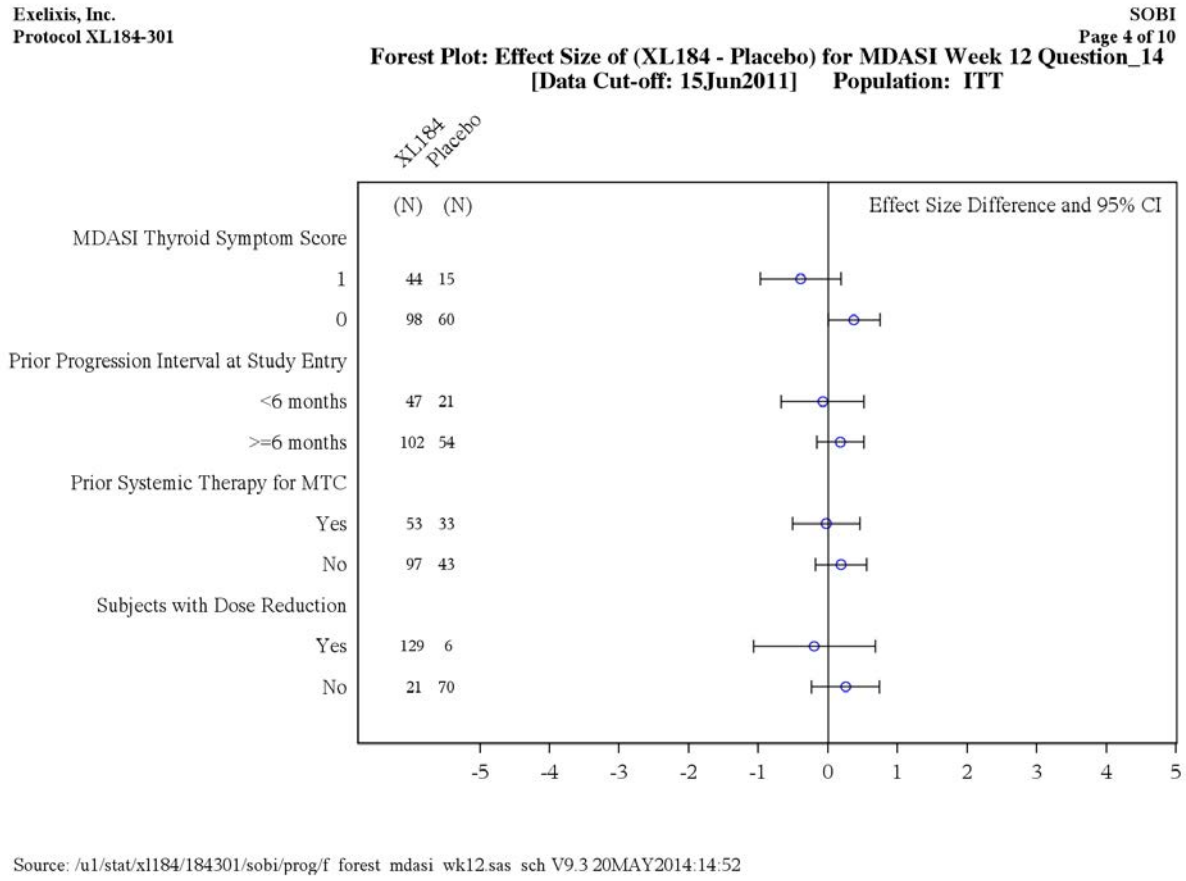


Abbildung 4-153: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

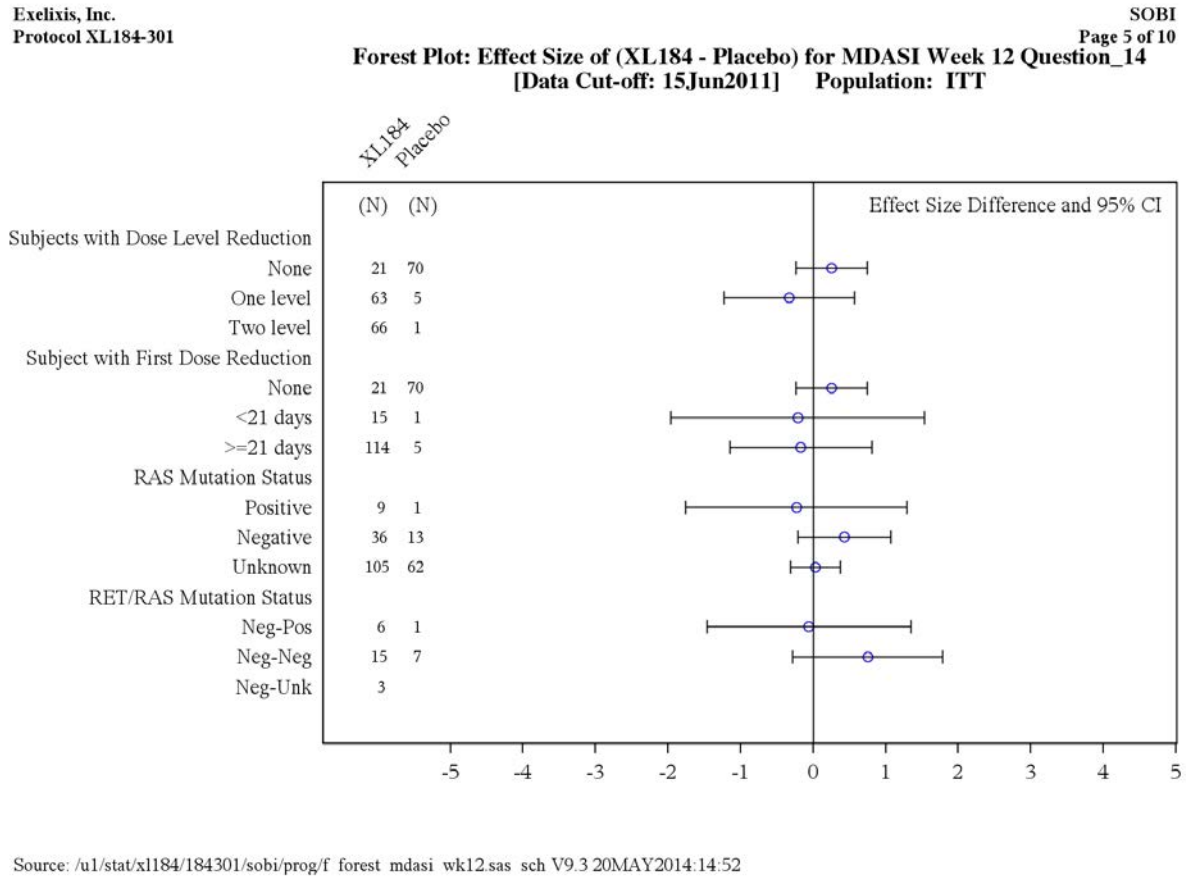


Abbildung 4-154: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-338: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	168	150	101	82	76		
	3,14	3,52	0,48	2,20	2,43	0,17		
	(2,94)	(2,97)	(-0,01,0,97)	(2,77)	(3,01)	(-0,48,0,82)	0,11	
			0,17			0,06	(-0,18,0,39)	
			0,0568			0,6010	0,4638	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,3761
≤ 65	155	130	118	80	63	60		
	3,05	3,38	0,38	2,26	2,37	0,27		
	(2,93)	(3,07)	(-0,18,0,94)	(2,81)	(3,03)	(-0,49,1,02)	0,04	
			0,13			0,09	(-0,29,0,37)	
			0,1808			0,4841	0,8116	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	3,50	3,97	0,84	1,95	2,63	-0,19		
	(3,02)	(2,58)	(-0,25,1,94)	(2,65)	(3,00)	(-1,52,1,15)	0,36	
			0,29			-0,06	(-0,25,0,96)	
			0,1251			0,7691	0,2465	
Altersgruppe 2								
								0,1390
≤45	49	44	40	30	24	22		
	3,18	3,05	0,03	1,67	2,21	1,05		
	(3,01)	(2,74)	(-0,88,0,93)	(2,55)	(3,24)	(-0,37,2,46)	-0,36	
			0,01			0,37	(-0,91,0,19)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,9556			0,1403	0,1991	
45 - 65	106	86	78	50	39	38		
	2,98	3,56	0,56	2,62	2,46	-0,18		
	(2,90)	(3,22)	(-0,16,1,29)	(2,92)	(2,93)	(-1,07,0,71)	0,26	
			0,19			-0,06	(-0,15,0,67)	
			0,1238			0,6776	0,2175	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	3,50	3,97	0,84	1,95	2,63	-0,19		
	(3,02)	(2,58)	(-0,25,1,94)	(2,65)	(3,00)	(-1,52,1,15)	0,36	
			0,29			-0,06	(-0,25,0,96)	
			0,1251			0,7691	0,2465	
Geschlecht								
								0,4219
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	2,81	2,92	0,43	2,06	2,59	0,59		
	(3,08)	(2,38)	(-0,50,1,37)	(2,90)	(3,32)	(-0,58,1,76)	-0,05	
			0,14			0,20	(-0,54,0,44)	
			0,3569			0,3065	0,8288	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	138	116	106	66	53	49		
	3,28	3,78	0,50	2,27	2,34	-0,06		
	(2,88)	(3,17)	(-0,09,1,09)	(2,71)	(2,85)	(-0,86,0,74)	0,20	
			0,18			-0,02	(-0,16,0,56)	
			0,0967			0,8781	0,2778	
Ethnie								
								0,5374
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	9	8		
	3,86	3,62	0,00	1,27	2,78	0,50		
	(3,00)	(3,04)	(-0,98,0,98)	(2,57)	(4,02)	(-0,13,1,13)	-0,17	
			0,00			0,17	(-0,61,0,26)	
			1,0000			0,1036	0,4073	
Kaukasisch	174	155	138	90	73	68		
	3,05	3,51	0,52	2,31	2,38	0,13		
	(2,93)	(2,97)	(-0,01,1,05)	(2,78)	(2,89)	(-0,59,0,86)	0,14	
			0,18			0,05	(-0,18,0,45)	
			0,0545			0,7164	0,3985	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,3522
0	113	102	95	53	49	46		
	2,96	3,64	0,54	1,92	2,04	-0,09		
	(2,95)	(2,90)	(-0,12,1,19)	(2,62)	(2,65)	(-0,98,0,81)	0,22	
			0,19			-0,03	(-0,17,0,61)	
			0,1066			0,8459	0,2722	
>=1	82	66	55	48	33	30		
	3,39	3,33	0,38	2,50	3,00	0,57		
	(2,93)	(3,09)	(-0,38,1,14)	(2,92)	(3,44)	(-0,38,1,52)	-0,06	
			0,13			0,19	(-0,48,0,36)	
			0,3184			0,2319	0,7654	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6729
Ja	35	35	28	24	18	18		
	3,66	3,97	0,18	1,96	1,89	0,22		
	(2,79)	(3,41)	(-0,98,1,33)	(2,46)	(3,14)	(-1,40,1,85)	-0,02	
			0,07			0,08	(-0,73,0,69)	
			0,7538			0,7762	0,9630	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	132	122	76	63	57		
	3,04	3,42	0,55	2,30	2,62	0,16		
	(2,98)	(2,84)	(-0,00,1,10)	(2,88)	(2,98)	(-0,57,0,89)	0,13	
			0,19			0,05	(-0,19,0,45)	
			0,0518			0,6664	0,4151	
Unbekannt	3	1	0	1	1	1		
	2,33	0,00		0,00	0,00	0,00		
	(3,21)	()	(n. b.,n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.,n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.,n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,7985
Europa	112	89	81	55	39	36		
	3,34	3,71	0,44	2,35	2,74	0,42		
	(3,00)	(2,99)	(-0,23,1,12)	(2,78)	(2,95)	(-0,58,1,42)	0,01	
			0,15			0,14	(-0,40,0,42)	
			0,1963			0,4026	0,9636	
Nordamerika	57	55	45	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,61	3,09	0,67	1,71	2,14	0,15		
	(2,77)	(2,96)	(-0,31,1,64)	(2,27)	(2,96)	(-1,10,1,40)	0,20	
			0,26			0,06	(-0,40,0,80)	
			0,1763			0,8094	0,5104	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	3,42	3,79	0,25	2,67	2,14	-0,46		
	(3,04)	(2,89)	(-0,91,1,41)	(3,62)	(3,37)	(-1,47,0,54)	0,22	
			0,08			-0,14	(-0,30,0,74)	
			0,6607			0,3370	0,4021	
RET-Mutationsstatus								
								0,3920
Positiv	96	84	76	58	48	45		
	2,80	3,37	0,49	2,17	2,50	0,31		
	(2,76)	(2,83)	(-0,16,1,13)	(2,77)	(3,10)	(-0,61,1,23)	0,06	
			0,18			0,11	(-0,33,0,46)	
			0,1386			0,5007	0,7500	
Negativ	30	28	24	10	8	8		
	3,33	3,86	0,88	3,70	2,63	-1,00		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,02)	(3,10)	(-0,43,2,18)	(3,33)	(3,42)	(-3,32,1,32)	0,61	
			0,28			-0,32	(-0,21,1,42)	
			0,1796			0,3424	0,1395	
Unbekannt	69	56	50	33	26	23		
	3,52	3,57	0,28	1,79	2,23	0,30		
	(3,15)	(3,14)	(-0,69,1,25)	(2,50)	(2,80)	(-0,72,1,33)	-0,01	
			0,09			0,10	(-0,54,0,52)	
			0,5636			0,5432	0,9754	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4273
Positiv	74	64	59	41	33	30		
	2,76	3,30	0,51	2,15	2,73	0,70		
	(2,84)	(2,89)	(-0,27,1,29)	(2,72)	(3,45)	(-0,41,1,81)	-0,07	
			0,18			0,25	(-0,55,0,41)	
			0,1984			0,2074	0,7760	
Negativ	68	61	55	30	26	25		
	3,62	3,95	0,58	2,60	2,19	-0,48		
	(3,00)	(2,95)	(-0,24,1,41)	(3,25)	(2,79)	(-1,93,0,97)	0,35	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,19			-0,16	(-0,15,0,84)	
			0,1633			0,4996	0,1726	
Unbekannt	53	43	36	30	23	21		
	3,06	3,23	0,28	1,87	2,26	0,19		
	(2,98)	(3,09)	(-0,82,1,38)	(2,32)	(2,63)	(-0,41,0,79)	0,03	
			0,10			0,07	(-0,51,0,57)	
			0,6111			0,5183	0,9071	
MTC-Form								
								0,5110
Sporadisch	170	149	133	84	70	64		
	3,15	3,54	0,62	2,20	2,40	0,09		
	(2,93)	(2,95)	(0,10,1,13)	(2,79)	(2,98)	(-0,64,0,82)	0,18	
			0,21			0,03	(-0,13,0,49)	
			0,0199			0,7985	0,2515	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	2,20	3,43	0,17	1,38	2,57	1,00		
	(3,05)	(3,46)	(-0,62,0,96)	(1,60)	(3,64)	(-1,88,3,88)	-0,33	
			0,07			0,40	(-1,47,0,81)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,6109			0,4274	0,5372	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	3,60	3,25	-1,00	2,89	2,60	0,00		
	(3,14)	(3,19)	(-3,74,1,74)	(3,37)	(3,13)	(-0,88,0,88)	-0,31	
			-0,31			0,00	(-1,55,0,93)	
			0,4346			1,0000	0,6009	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,7650
0	117	99	91	53	47	42		
	2,97	3,39	0,52	2,49	2,79	0,10		
	(3,08)	(3,01)	(-0,16,1,19)	(3,02)	(2,99)	(-0,83,1,02)	0,14	
			0,17			0,03	(-0,24,0,52)	
			0,1302			0,8359	0,4741	
1	32	28	24	18	14	14		
	3,72	3,43	-0,50	2,00	1,64	-0,14		
	(2,68)	(2,96)	(-1,61,0,61)	(2,35)	(2,95)	(-1,88,1,59)	-0,14	
			-0,19			-0,06	(-0,88,0,60)	
			0,3627			0,8617	0,7044	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	46	41	35	30	21	20		
	3,15	3,88	1,06	1,80	2,14	0,55		
	(2,76)	(2,92)	(0,10,2,02)	(2,55)	(3,09)	(-0,64,1,74)	0,19	
			0,39			0,20	(-0,38,0,76)	
			0,0320			0,3457	0,5071	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,4291
Ja	97	85	77	47	36	32		
	3,26	3,52	0,45	2,21	2,53	0,53		
	(2,91)	(2,93)	(-0,23,1,14)	(2,61)	(2,87)	(-0,45,1,51)	-0,03	
			0,16			0,19	(-0,46,0,40)	
			0,1880			0,2763	0,9009	
Nein	98	83	73	54	46	44		
	3,02	3,52	0,51	2,19	2,35	-0,09		
	(2,98)	(3,02)	(-0,23,1,24)	(2,92)	(3,14)	(-0,98,0,80)	0,20	
			0,17			-0,03	(-0,19,0,59)	
			0,1728			0,8380	0,3093	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,5628
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	4,50	6,00	1,50	2,00	7,00	5,00		
	(4,95)	(4,24)	(-4,85,7,85)	n. b.	n. b.	(n. b.,n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.,n. b.)	
			0,2048			n. b.	0,1544	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	81	73	46	37	33		
	2,84	3,31	0,67	2,00	2,16	0,21		
	(2,81)	(3,04)	(0,02,1,32)	(2,45)	(2,82)	(-0,55,0,97)	0,17	
			0,25			0,08	(-0,23,0,57)	
			0,0430			0,5743	0,4027	
Keine Knochenmetastasen	95	84	74	54	44	42		
	3,43	3,65	0,24	2,37	2,55	0,02		
	(3,06)	(2,89)	(-0,54,1,02)	(3,05)	(3,13)	(-0,99,1,04)	0,07	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,08			0,01	(-0,34,0,49)	
			0,5362			0,9624	0,7333	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,0327
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	5,18	4,27	-1,07	3,19	3,60	0,13		
	(2,95)	(3,21)	(-2,02,-0,12)	(3,34)	(3,36)	(-1,22,1,49)	-0,39	
			-0,35			0,04	(-0,97,0,19)	
			0,0283			0,8358	0,1813	
Niedrig	127	99	98	78	60	60		
	2,17	3,22	1,18	1,88	2,12	0,27		
	(2,42)	(2,71)	(0,61,1,75)	(2,49)	(2,88)	(-0,48,1,01)	0,37	
			0,48			0,11	(-0,00,0,75)	
			<0,0001			0,4780	0,0523	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,4315
<6 Monate	66	52	47	30	23	21		
	3,11	3,25	0,15	2,57	3,09	0,38		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,09)	(3,27)	(-0,78,1,08)	(2,50)	(2,94)	(-1,25,2,01)	-0,08	
			0,05			0,13	(-0,67,0,51)	
			0,7477			0,6315	0,7891	
≥ 6 Monate	127	115	102	70	58	54		
	3,17	3,63	0,60	2,07	2,21	0,09		
	(2,89)	(2,84)	(0,01,1,19)	(2,89)	(3,03)	(-0,61,0,79)	0,18	
			0,21			0,03	(-0,16,0,51)	
			0,0481			0,7912	0,2967	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4622
Ja	70	62	53	46	34	33		
	3,54	3,81	0,36	1,78	1,91	0,42		
	(2,67)	(2,99)	(-0,44,1,16)	(2,32)	(3,04)	(-0,50,1,35)	-0,03	
			0,14			0,17	(-0,51,0,46)	
			0,3738			0,3553	0,9158	
Nein	125	106	97	55	48	43		
	2,91	3,35	0,55	2,55	2,79	-0,02		
	(3,07)	(2,96)	(-0,09,1,18)	(3,07)	(2,96)	(-0,96,0,91)	0,19	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,18			-0,01	(-0,18,0,55)	
			0,0914			0,9601	0,3203	
RAS Mutationsstatus								
								0,4916
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	3,91	3,55	0,33	2,00	2,00	1,00		
	(2,98)	(2,02)	(-1,05,1,72)	(1,41)	n. b.	(n. b.,n. b.)	-0,23	
			0,12			0,35	(-1,76,1,29)	
			0,5943			n. b.	0,7348	
Negativ	45	42	36	14	14	13		
	3,31	3,67	0,72	3,36	2,57	-0,62		
	(3,04)	(2,94)	(-0,37,1,81)	(3,37)	(2,93)	(-2,13,0,90)	0,43	
			0,23			-0,20	(-0,21,1,07)	
			0,1872			0,3925	0,1823	
Unbekannt	139	115	105	85	67	62		
	3,02	3,46	0,41	2,01	2,40	0,32		
	(2,92)	(3,07)	(-0,19,1,01)	(2,66)	(3,07)	(-0,42,1,06)	0,03	
			0,14			0,11	(-0,31,0,37)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1801			0,3875	0,8585	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,4875
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	3,63	3,38	0,83	2,00	2,00	1,00		
	(3,07)	(2,33)	(-0,71,2,38)	(1,41)	n. b.	(n. b.,n. b.)	-0,06	
			0,29			0,34	(-1,46,1,35)	
			0,2242			n. b.	0,9206	
Neg-Neg	19	17	15	8	7	7		
	3,63	4,71	1,13	4,13	2,71	-1,29		
	(3,09)	(3,26)	(-0,96,3,23)	(3,60)	(3,68)	(-3,94,1,37)	0,75	
			0,35			-0,40	(-0,29,1,78)	
			0,2646			0,2808	0,1499	
Neg-Unb	3 0,67 (1,15)	3 0,33 (0,58)	3 -0,33 (-4,13,3,46) n. b. 0,7418	n. b.	n. b.	(n. b.,n. b.) n. b.	(n. b.,n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q14.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

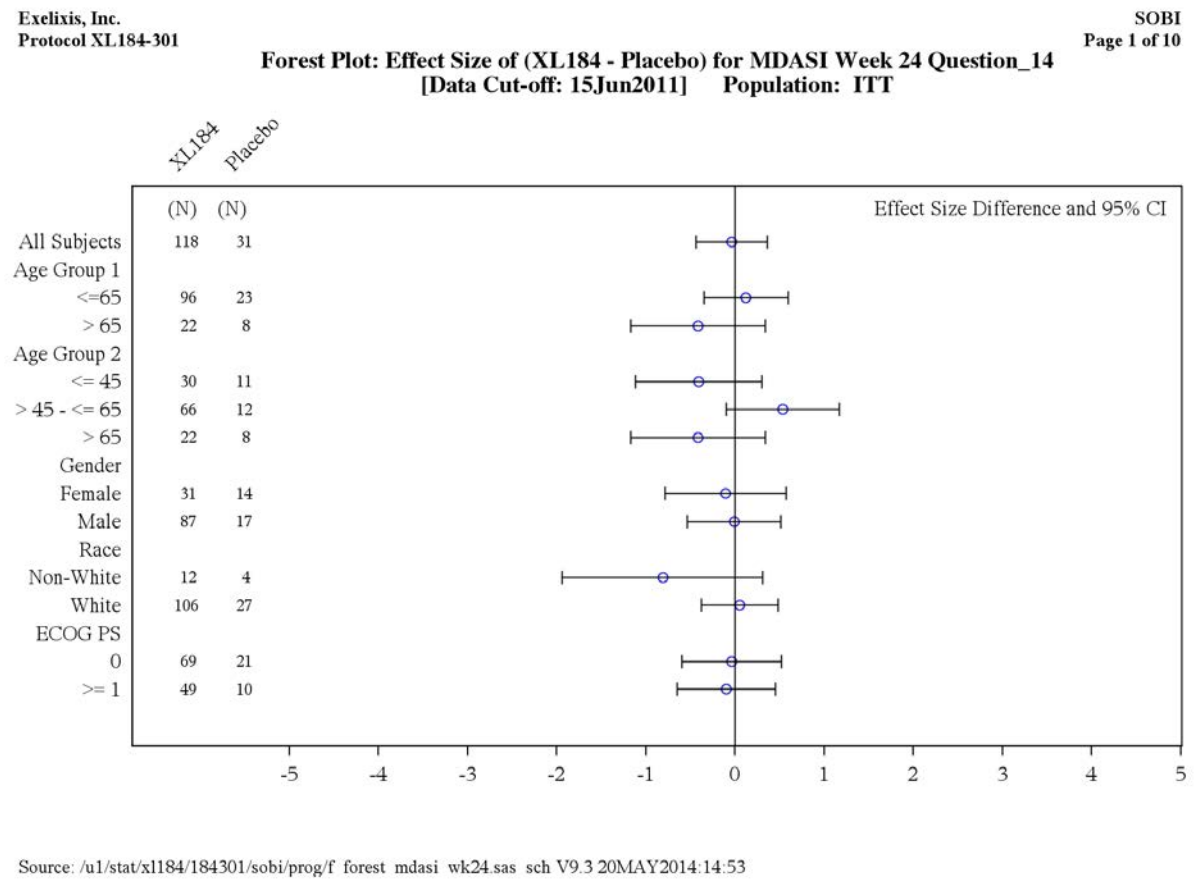


Abbildung 4-155: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

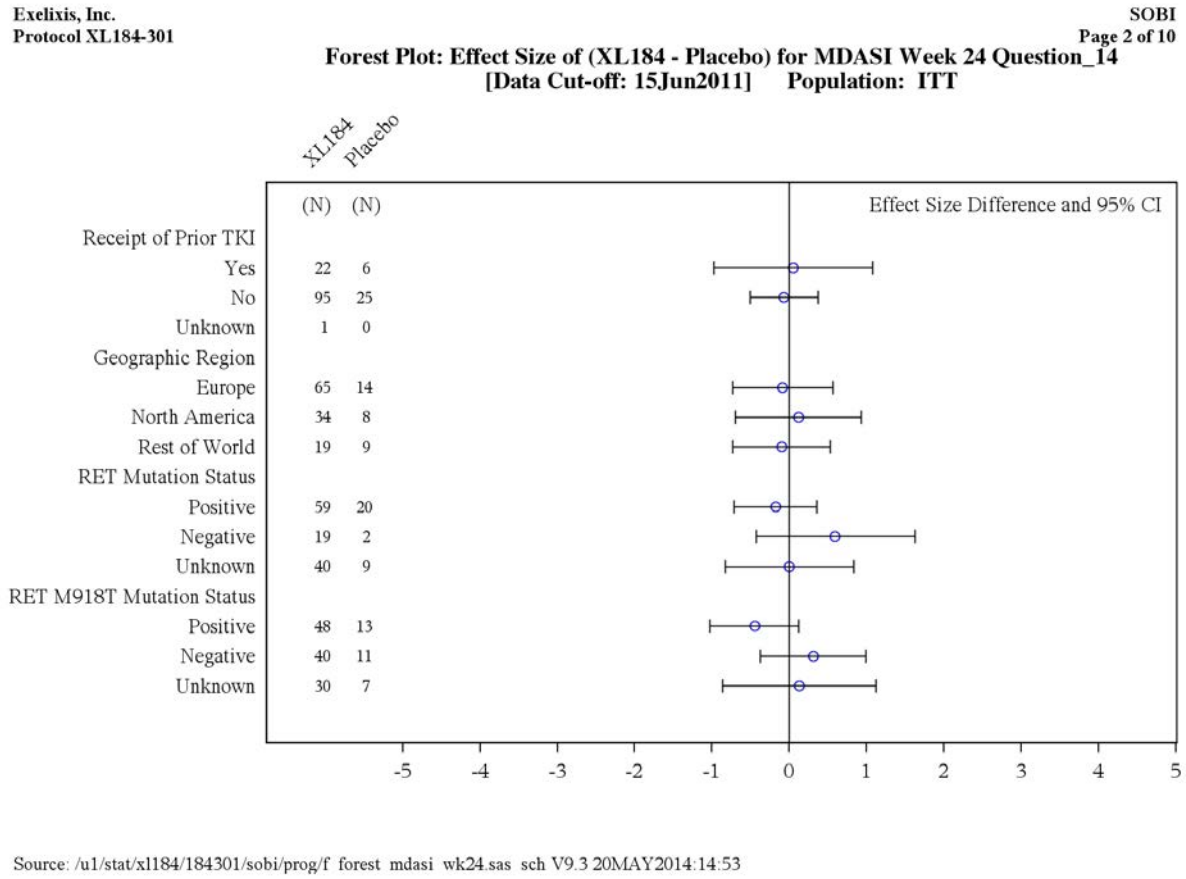


Abbildung 4-156: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

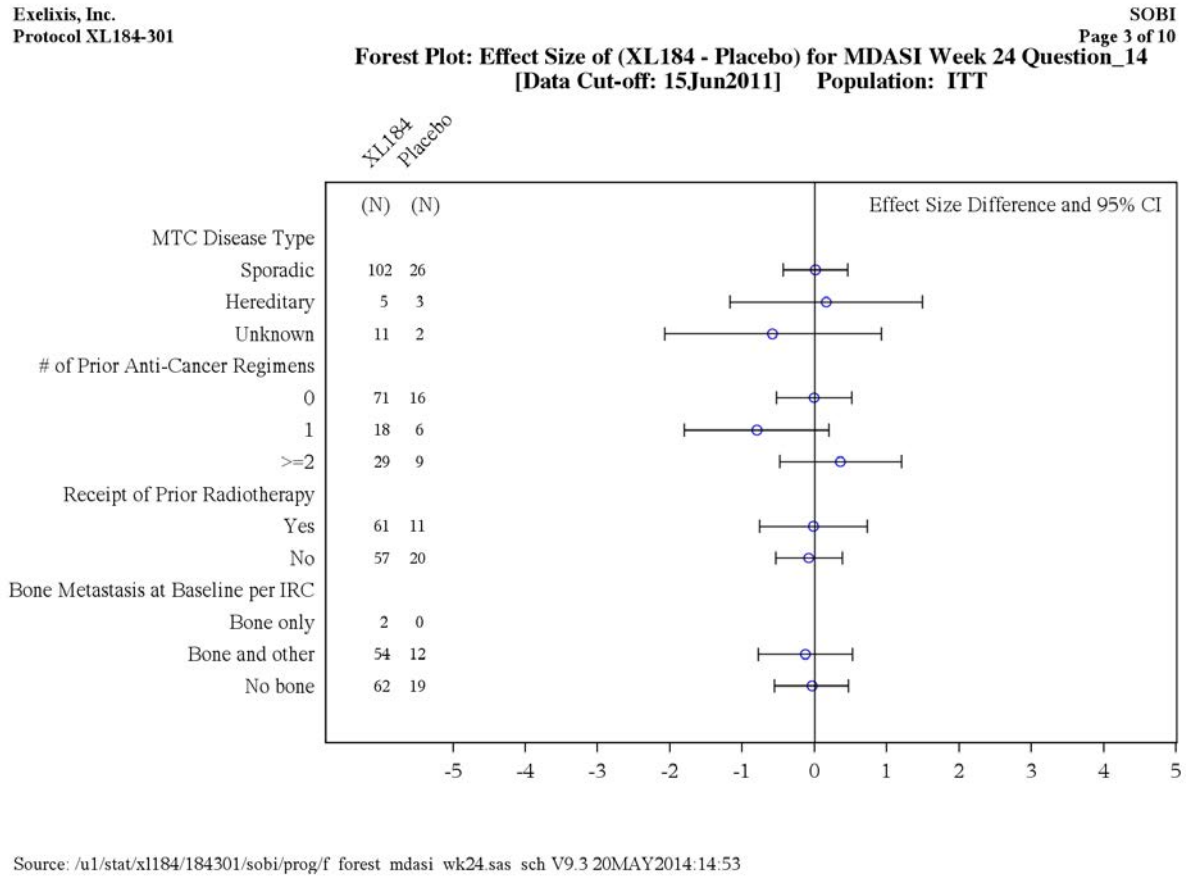


Abbildung 4-157: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

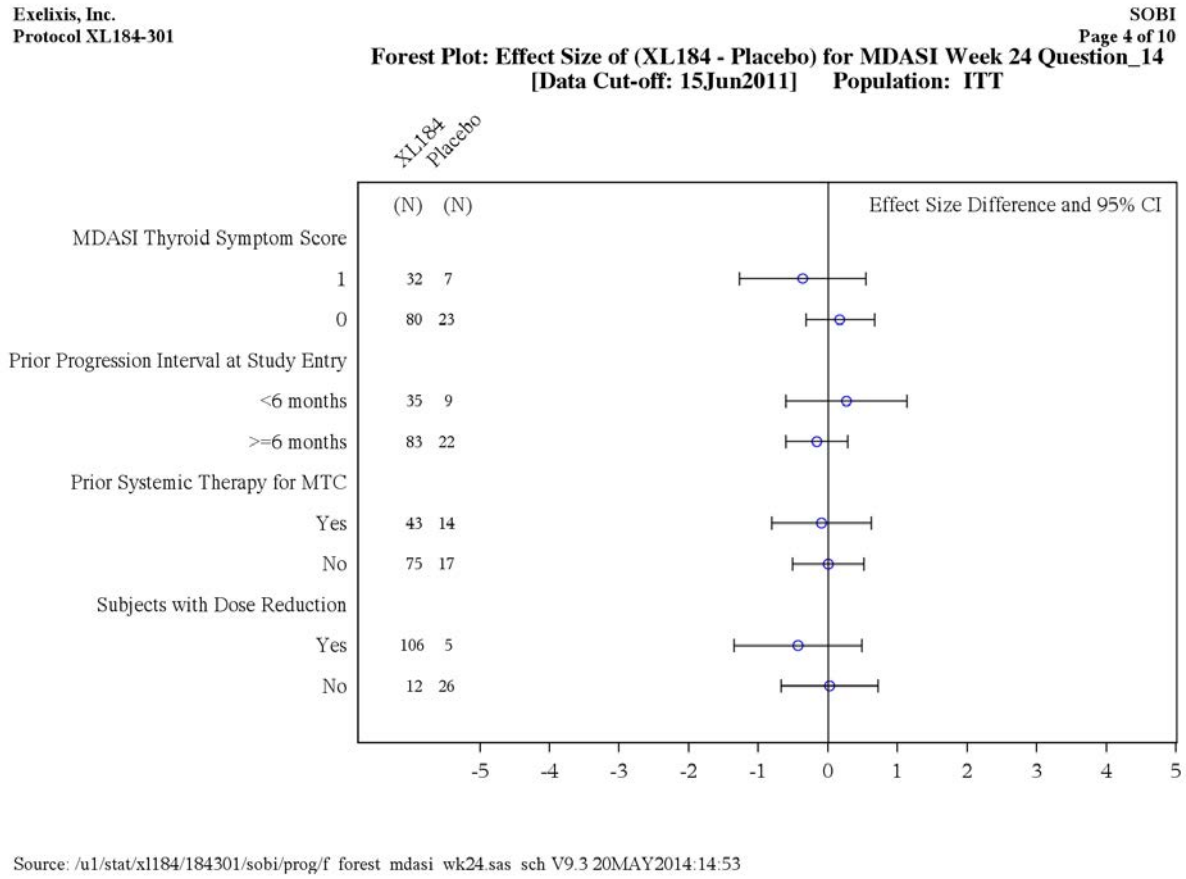


Abbildung 4-158: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

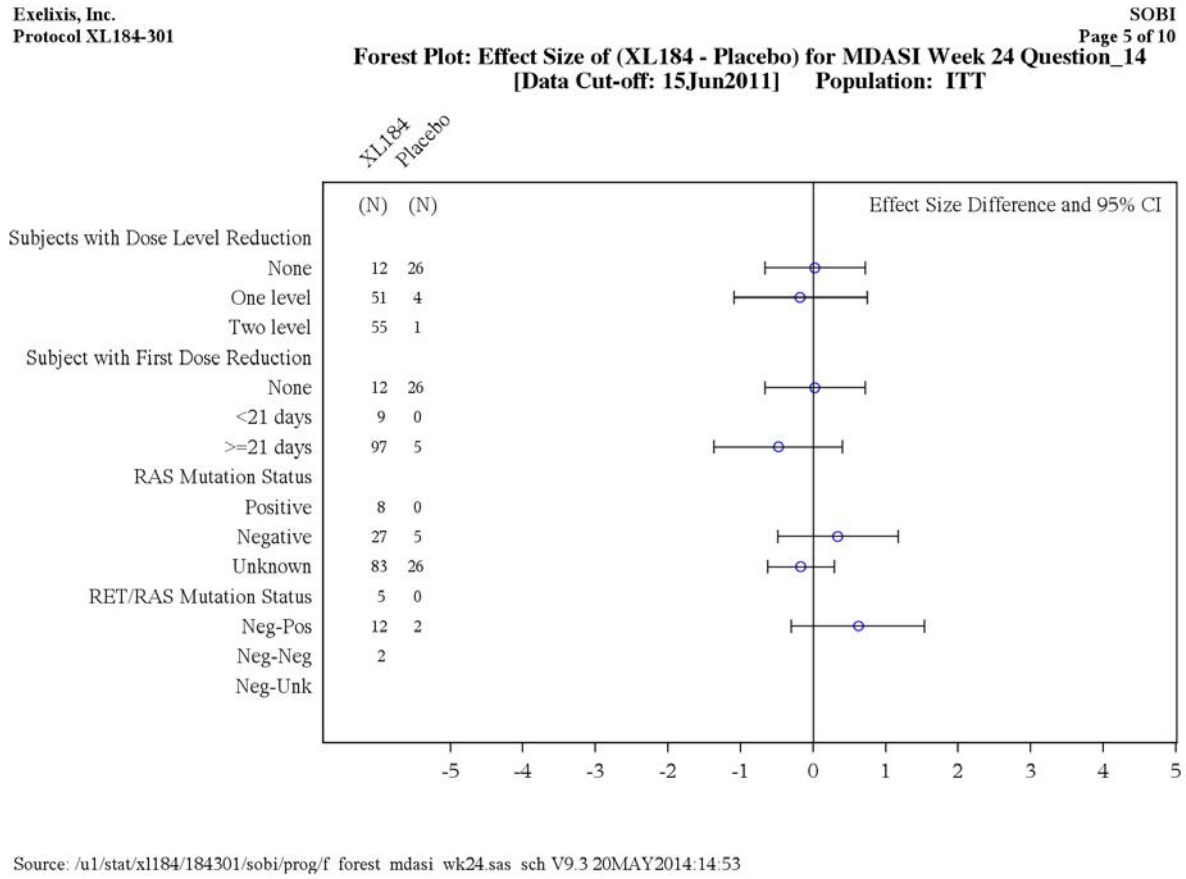


Abbildung 4-159: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24

Quelle: f8.1_q14_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-339: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Heiserkeit, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	133	118	101	33	31		
	3,14	2,89	-0,05	2,20	2,58	0,06		
	(2,94)	(2,77)	(-0,59;0,48)	(2,77)	(3,06)	(-0,97;1,10)	-0,04	
			-0,02			0,02	(-0,44;0,36)	
			0,8509			0,8998	0,8446	
Altersgruppe 1								
								0,2617
<= 65	155	107	96	80	24	23		
	3,05	2,89	-0,19	2,26	1,88	-0,52		
	(2,93)	(2,88)	(-0,79;0,42)	(2,81)	(2,71)	(-1,72;0,67)	0,12	
			-0,06			-0,18	(-0,35;0,59)	
			0,5407			0,3747	0,6265	
> 65	40	26	22	21	9	8		
	3,50	2,92	0,55	1,95	4,44	1,75		
	(3,02)	(2,31)	(-0,62;1,71)	(2,65)	(3,32)	(-0,29;3,79)	-0,42	
			0,19			0,60	(-1,17;0,34)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3421			0,0816	0,2684	
Altersgruppe 2								
								0,0717
<=45	49	34	30	30	12	11		
	3,18	2,68	-0,53	1,67	1,17	0,64		
	(3,01)	(2,68)	(-1,70;0,63)	(2,55)	(1,64)	(-0,61;1,89)	-0,41	
			-0,19			0,22	(-1,12;0,30)	
			0,3562			0,2826	0,2508	
45 - 65	106	73	66	50	12	12		
	2,98	2,99	-0,03	2,62	2,58	-1,58		
	(2,90)	(2,97)	(-0,75;0,69)	(2,92)	(3,40)	(-3,55;0,38)	0,53	
			-0,01			-0,55	(-0,10;1,17)	
			0,9336			0,1034	0,0994	
> 65	40	26	22	21	9	8		
	3,50	2,92	0,55	1,95	4,44	1,75		
	(3,02)	(2,31)	(-0,62;1,71)	(2,65)	(3,32)	(-0,29;3,79)	-0,42	
			0,19			0,60	(-1,17;0,34)	
			0,3421			0,0816	0,2684	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,8104
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	2,81	2,45	-0,26	2,06	2,36	0,07		
	(3,08)	(2,50)	(-1,61;1,09)	(2,90)	(3,30)	(-0,66;0,80)	-0,11	
			-0,09			0,02	(-0,79;0,57)	
			0,6988			0,8364	0,7469	
Männer	138	95	87	66	19	17		
	3,28	3,07	0,02	2,27	2,74	0,06		
	(2,88)	(2,86)	(-0,54;0,58)	(2,71)	(2,96)	(-1,84;1,96)	-0,01	
			0,01			0,02	(-0,54;0,51)	
			0,9354			0,9485	0,9620	
Ethnie								
								0,1637
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,86	2,08	-1,83	1,27	3,60	0,50		
	(3,00)	(1,38)	(-3,61;-0,06)	(2,57)	(3,78)	(-2,26;3,26)	-0,81	
			-0,64			0,17	(-1,94;0,31)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0439			0,6042	0,1424	
Kaukasisch	174	120	106	90	28	27		
	3,05	2,98	0,15	2,31	2,39	0,00		
	(2,93)	(2,87)	(-0,41;0,71)	(2,78)	(2,96)	(-1,18;1,18)	0,05	
			0,05			0,00	(-0,38;0,48)	
			0,5920			1,0000	0,8101	
ECOG-PS								
								0,8852
0	113	76	69	53	21	21		
	2,96	2,61	-0,30	1,92	1,67	-0,19		
	(2,95)	(2,58)	(-1,09;0,48)	(2,62)	(2,39)	(-1,63;1,25)	-0,04	
			-0,11			-0,07	(-0,60;0,52)	
			0,4426			0,7850	0,8884	
>1	82	57	49	48	12	10		
	3,39	3,28	0,31	2,50	4,17	0,60		
	(2,93)	(2,97)	(-0,37;0,98)	(2,92)	(3,54)	(-0,84;2,04)	-0,10	
			0,10			0,21	(-0,65;0,45)	
			0,3676			0,3701	0,7146	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8136
Ja	35	28	22	24	6	6		
	3,66	3,00	-0,86	1,96	1,00	-1,00		
	(2,79)	(2,71)	(-2,27;0,54)	(2,46)	(2,45)	(-2,15;0,15)	0,05	
			-0,32			-0,38	(-0,98;1,08)	
			0,2148			0,0756	0,9191	
Nein	157	104	95	76	27	25		
	3,04	2,87	0,11	2,30	2,93	0,32		
	(2,98)	(2,81)	(-0,48;0,69)	(2,88)	(3,11)	(-0,95;1,59)	-0,07	
			0,04			0,11	(-0,51;0,37)	
			0,7206			0,6064	0,7427	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	2,33	3,00	3,00	0,00				
	(3,21)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,9113
Europa	112	72	65	55	15	14		
	3,34	3,25	0,11	2,35	2,67	0,36		
	(3,00)	(2,97)	(-0,69;0,90)	(2,78)	(2,09)	(-1,50;2,22)	-0,09	
			0,04			0,12	(-0,73;0,56)	
			0,7878			0,6854	0,7929	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,61	2,21	-0,32	1,71	1,78	-0,63		
	(2,77)	(2,50)	(-1,17;0,52)	(2,27)	(3,53)	(-3,62;2,37)	0,12	
			-0,12			-0,24	(-0,70;0,93)	
			0,4414			0,6369	0,7746	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	3,42	3,05	-0,11	2,67	3,22	0,22		
	(3,04)	(2,32)	(-1,49;1,28)	(3,62)	(4,02)	(-0,62;1,06)	-0,10	
			-0,03			0,07	(-0,73;0,53)	
			0,8746			0,5588	0,7448	
RET-Mutationsstatus								
								0,5844

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	96	67	59	58	21	20		
	2,80	2,49	-0,15	2,17	2,52	0,35		
	(2,76)	(2,52)	(-0,84;0,53)	(2,77)	(2,69)	(-1,27;1,97)	-0,18	
			-0,06			0,13	(-0,72;0,35)	
			0,6586			0,6569	0,4999	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	3,33	3,48	0,84	3,70	5,00	-1,00		
	(3,02)	(3,19)	(-0,15;1,84)	(3,33)	(7,07)	(-13,7;11,71)	0,59	
			0,27			-0,32	(-0,43;1,62)	
			0,0919			0,5000	0,2378	
Unbekannt	69	43	40	33	10	9		
	3,52	3,21	-0,33	1,79	2,20	-0,33		
	(3,15)	(2,86)	(-1,48;0,83)	(2,50)	(3,19)	(-0,88;0,21)	0,00	
			-0,11			-0,11	(-0,83;0,83)	
			0,5718			0,1950	0,9946	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2357
Positiv	74	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,76	2,47	-0,04	2,15	2,79	1,23		
	(2,84)	(2,57)	(-0,81;0,73)	(2,72)	(2,94)	(-0,15;2,61)	-0,45	
			-0,01			0,44	(-1,03;0,12)	
			0,9134			0,0753	0,1189	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	3,62	3,47	-0,05	2,60	2,50	-1,00		
	(3,00)	(3,06)	(-0,97;0,87)	(3,25)	(3,61)	(-3,53;1,53)	0,31	
			-0,02			-0,32	(-0,38;0,99)	
			0,9129			0,3994	0,3689	
Unbekannt	53	35	30	30	7	7		
	3,06	2,80	-0,07	1,87	2,29	-0,43		
	(2,98)	(2,60)	(-1,37;1,24)	(2,32)	(2,69)	(-1,16;0,30)	0,13	
			-0,02			-0,16	(-0,86;1,12)	
			0,9177			0,1996	0,7895	
MTC-Form								
								0,7022
Sporadisch	170	114	102	84	28	26		
	3,15	2,99	0,07	2,20	2,71	0,04		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,93)	(2,82)	(-0,51;0,65)	(2,79)	(3,28)	(-1,18;1,26)	0,01	
			0,02			0,01	(-0,44;0,46)	
			0,8155			0,9486	0,9632	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	2,20	2,29	0,40	1,38	1,67	0,00		
	(3,05)	(3,40)	(-2,46;3,26)	(1,60)	(1,53)	(0,00;0,00)	0,16	
			0,16			0,00	(-1,17;1,49)	
			0,7174			n. b.	0,7806	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	3,60	2,33	-1,36	2,89	2,00	0,50		
	(3,14)	(1,72)	(-3,22;0,50)	(3,37)	(1,41)	(-31,3;32,27)	-0,58	
			-0,42			0,16	(-2,07;0,92)	
			0,1332			0,8743	0,4123	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,2205
0	117	79	71	53	18	16		
	2,97	2,56	-0,08	2,49	3,00	-0,06		
	(3,08)	(2,76)	(-0,74;0,57)	(3,02)	(3,46)	(-1,93;1,81)	-0,01	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,03			-0,02	(-0,53;0,51)	
			0,7965			0,9442	0,9782	
1	32	21	18	18	6	6		
	3,72	2,76	-1,56	2,00	2,67	0,50		
	(2,68)	(2,59)	(-2,86;-0,25)	(2,35)	(3,20)	(-2,30;3,30)	-0,80	
			-0,61			0,19	(-1,80;0,20)	
			0,0220			0,6651	0,1113	
>=2	46	33	29	30	9	9		
	3,15	3,79	0,97	1,80	1,67	0,00		
	(2,76)	(2,77)	(-0,26;2,19)	(2,55)	(2,06)	(-1,15;1,15)	0,36	
			0,36			0,00	(-0,48;1,20)	
			0,1168			1,0000	0,3919	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,8736
Ja	97	68	61	47	13	11		
	3,26	3,46	0,13	2,21	2,46	0,18		
	(2,91)	(2,97)	(-0,68;0,94)	(2,61)	(3,07)	(-2,16;2,52)	-0,02	
			0,05			0,06	(-0,76;0,73)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,7469			0,8662	0,9617	
Nein	98	65	57	54	20	20		
	3,02	2,31	-0,25	2,19	2,65	0,00		
	(2,98)	(2,42)	(-0,96;0,47)	(2,92)	(3,13)	(-1,17;1,17)	-0,08	
			-0,08			0,00	(-0,54;0,38)	
			0,4920			1,0000	0,7208	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,8510
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	4,50	5,50	1,00	2,00				
	(4,95)	(4,95)	(1,00;1,00)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			<0,0001			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	97	61	54	46	13	12		
	2,84	3,02	0,48	2,00	3,08	0,83		
	(2,81)	(2,88)	(-0,28;1,25)	(2,45)	(3,28)	(-0,70;2,36)	-0,13	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,18			0,31	(-0,78;0,52)	
			0,2119			0,2554	0,6883	
Keine Knochenmetastasen	95	70	62	54	20	19		
	3,43	2,71	-0,55	2,37	2,25	-0,42		
	(3,06)	(2,61)	(-1,32;0,22)	(3,05)	(2,95)	(-1,88;1,04)	-0,04	
			-0,18			-0,14	(-0,56;0,47)	
			0,1582			0,5515	0,8728	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,2506
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	5,18	3,97	-1,41	3,19	3,43	-0,29		
	(2,95)	(2,91)	(-2,69;-0,12)	(3,34)	(3,74)	(-0,98;0,41)	-0,37	
			-0,46			-0,09	(-1,27;0,54)	
			0,0330			0,3559	0,4176	
Niedrig	127	80	80	78	23	23		
	2,17	2,71	0,60	1,88	1,96	0,17		
	(2,42)	(2,65)	(0,07;1,13)	(2,49)	(2,50)	(-1,24;1,59)	0,17	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,25			0,07	(-0,32;0,67)	
			0,0265			0,8011	0,4894	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3364
<6 Monate	66	39	35	30	10	9		
	3,11	2,72	-0,23	2,57	2,80	-1,00		
	(3,09)	(3,13)	(-1,43;0,97)	(2,50)	(2,78)	(-3,11;1,11)	0,26	
			-0,08			-0,34	(-0,61;1,13)	
			0,7015			0,3052	0,5432	
≥ 6 Monate	127	94	83	70	23	22		
	3,17	2,97	0,02	2,07	2,48	0,50		
	(2,89)	(2,62)	(-0,56;0,61)	(2,89)	(3,23)	(-0,74;1,74)	-0,16	
			0,01			0,17	(-0,61;0,28)	
			0,9349			0,4129	0,4648	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,8481
Ja	70	49	43	46	14	14		
	3,54	3,47	-0,02	1,78	1,64	0,21		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,67)	(2,72)	(-1,00;0,95)	(2,32)	(1,98)	(-0,97;1,39)	-0,09	
			-0,01			0,08	(-0,81;0,62)	
			0,9618			0,7013	0,7938	
Nein	125	84	75	55	19	17		
	2,91	2,56	-0,07	2,55	3,26	-0,06		
	(3,07)	(2,75)	(-0,71;0,58)	(3,07)	(3,56)	(-1,81;1,69)	-0,00	
			-0,02			-0,02	(-0,51;0,51)	
			0,8378			0,9440	0,9921	
RAS Mutationsstatus								
								0,3258
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,91	4,50	1,00	2,00				
	(2,98)	(3,31)	(-2,25;4,25)	(1,41)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,35			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,4909			n. b.	n. b.	
Negativ	45	31	27	14	5	5		
	3,31	3,26	0,26	3,36	3,40	-0,80		
	(3,04)	(2,94)	(-0,83;1,35)	(3,37)	(4,45)	(-2,16;0,56)	0,34	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,08			-0,26	(-0,49;1,17)	
			0,6288			0,1778	0,4084	
Unbekannt	139	92	83	85	28	26		
	3,02	2,60	-0,25	2,01	2,43	0,23		
	(2,92)	(2,60)	(-0,89;0,38)	(2,66)	(2,83)	(-1,00;1,46)	-0,17	
			-0,09			0,08	(-0,63;0,29)	
			0,4284			0,7017	0,4641	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	3,63	4,14	1,20	2,00				
	(3,07)	(2,91)	(-2,25;4,65)	(1,41)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,41			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,3883			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	3,63	3,64	1,00	4,13	5,00	-1,00		
	(3,09)	(3,34)	(-0,15;2,15)	(3,60)	(7,07)	(-13,7;11,71)	0,62	
			0,31			-0,31	(-0,30;1,53)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0819			0,5000	0,1669	
Neg-Unb	3 0,67 (1,15)	2 0,00 (0,00)	2 -1,00 (-13,7;11,71) n. b. 0,5000	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q14.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

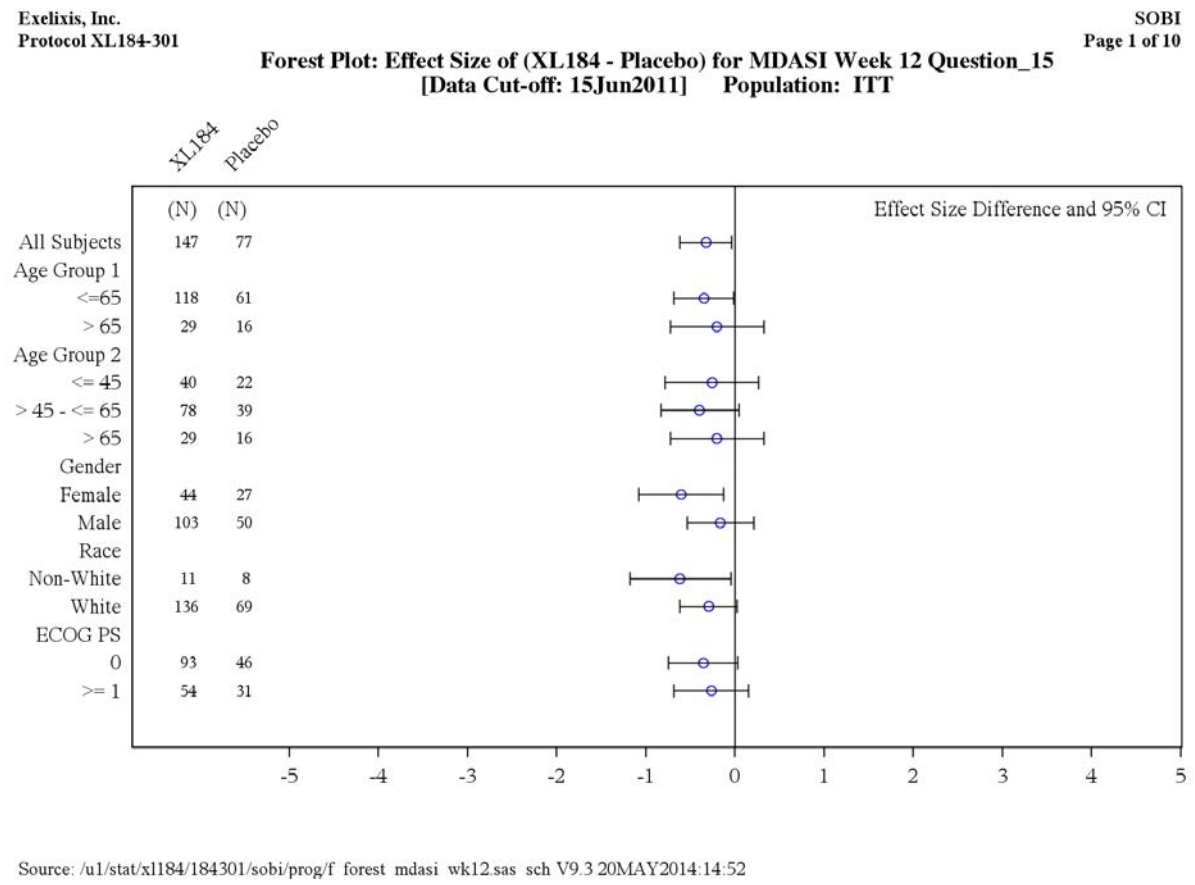


Abbildung 4-160: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12

Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

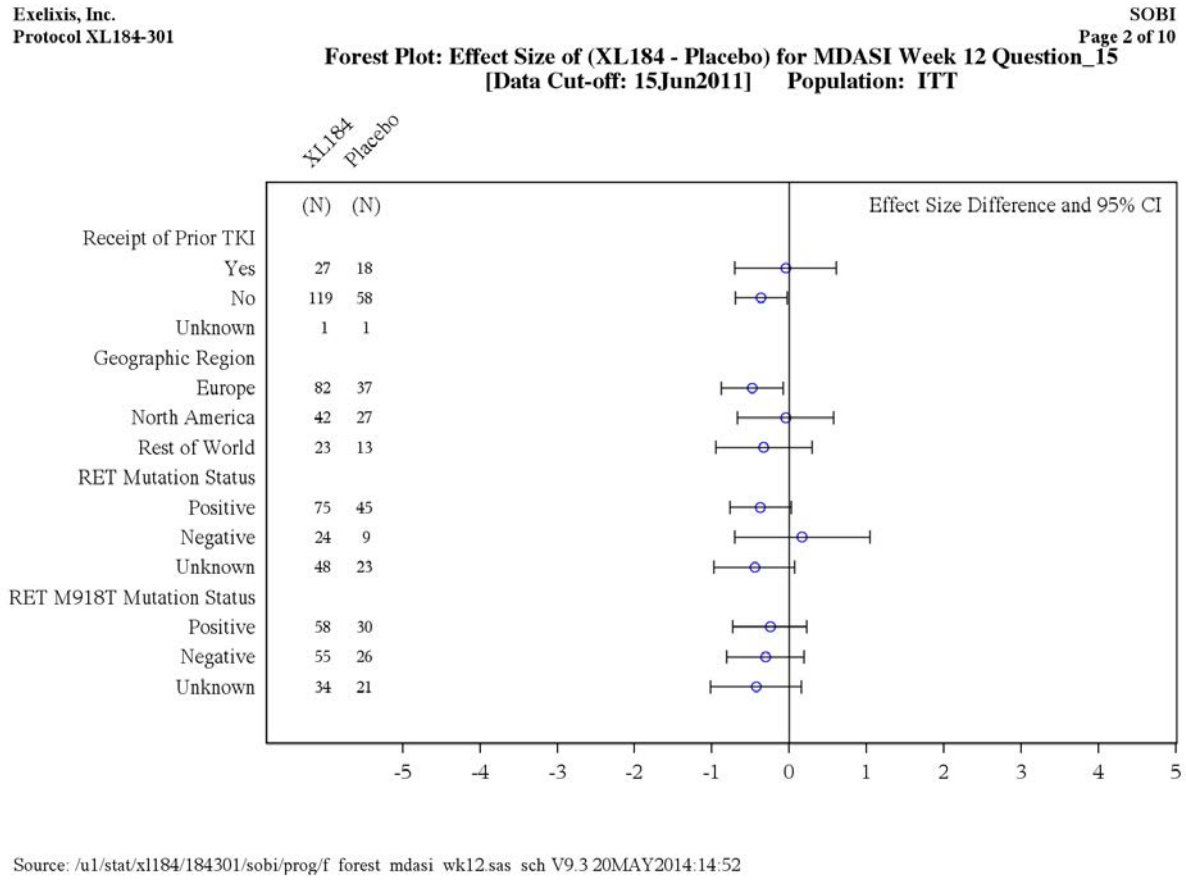


Abbildung 4-161: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

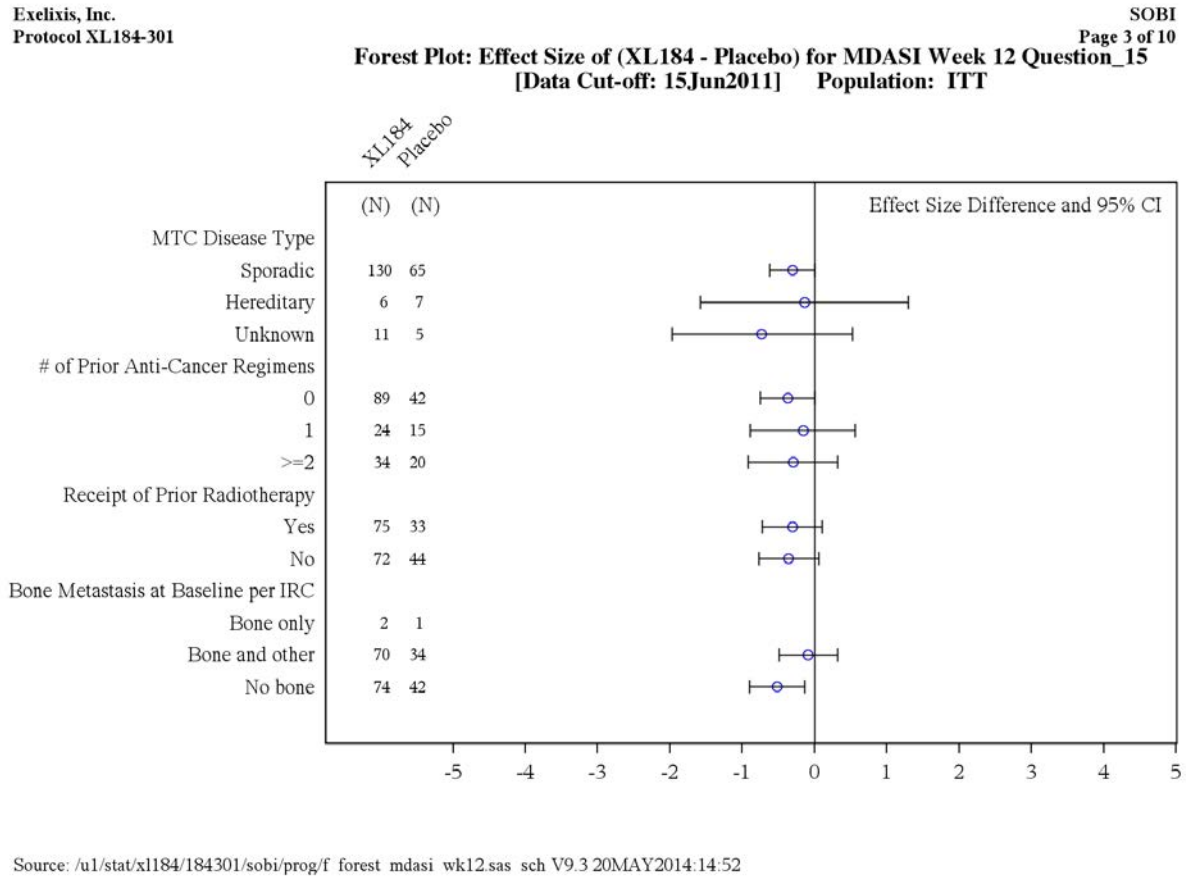


Abbildung 4-162: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

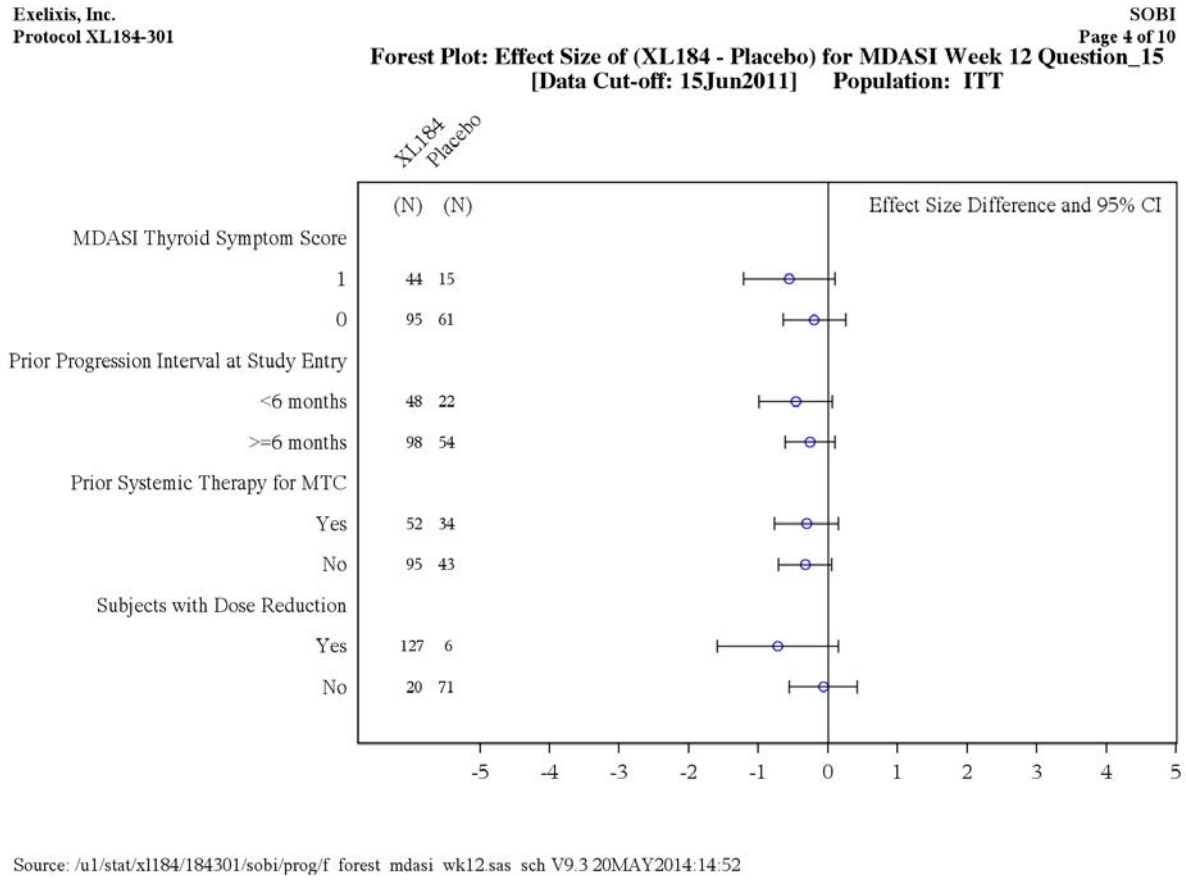


Abbildung 4-163: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

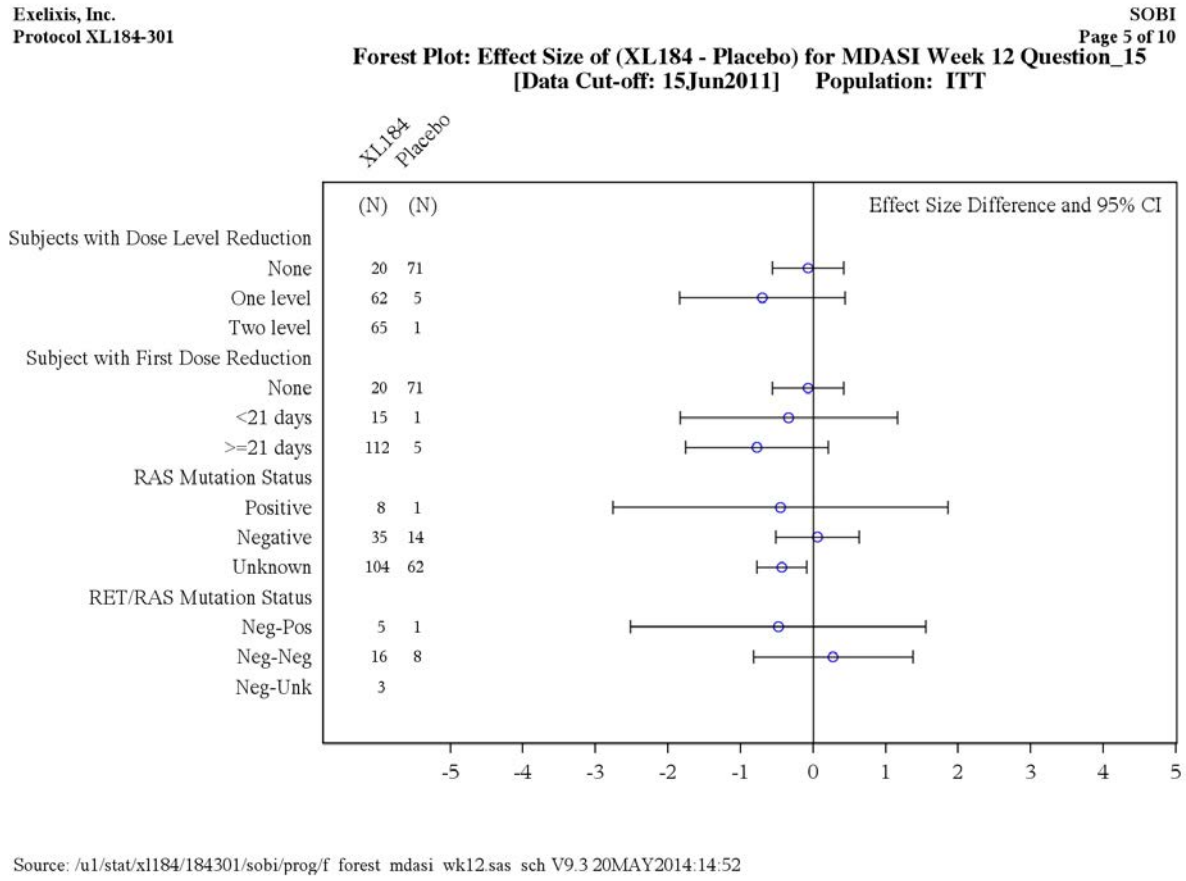


Abbildung 4-164: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-340: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	165	147	101	83	77		
	2,00	1,21	-0,80	1,26	1,60	0,06		
	(2,86)	(2,04)	(-1,28;-0,31)	(2,12)	(2,24)	(-0,43;0,56)	-0,33	
			-0,30			0,02	(-0,62;-0,04	
			0,0016			0,7966	0,0272	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,5832
≤ 65	156	130	118	80	64	61		
	2,26	1,31	-0,92	1,31	1,50	0,05		
	(2,97)	(2,14)	(-1,51;-0,32)	(2,15)	(2,01)	(-0,52;0,62)	-0,35	
			-0,34			0,02	(-0,69;-0,02	
			0,0028			0,8644	0,0397	
> 65	40	35	29	21	19	16		
	1,00	0,83	-0,31	1,05	1,95	0,13		
	(2,12)	(1,56)	(-0,89;0,27)	(2,04)	(2,91)	(-1,01;1,26)	-0,21	
			-0,15			0,06	(-0,73;0,32)	
			0,2791			0,8172	0,4293	
Altersgruppe 2								
								0,7896
≤45	49	44	40	30	24	22		
	1,88	1,48	-0,43	1,27	1,71	0,27		
	(2,89)	(1,93)	(-1,35;0,50)	(2,26)	(1,81)	(-0,66;1,20)	-0,26	
			-0,16			0,10	(-0,79;0,26)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,3581			0,5484	0,3234	
45 - 65	107	86	78	50	40	39		
	2,43	1,22	-1,17	1,34	1,38	-0,08		
	(3,01)	(2,25)	(-1,94;-0,40)	(2,11)	(2,13)	(-0,83;0,68)	-0,40	
			-0,42			-0,03	(-0,83;0,04)	
			0,0035			0,8379	0,0760	
> 65	40	35	29	21	19	16		
	1,00	0,83	-0,31	1,05	1,95	0,13		
	(2,12)	(1,56)	(-0,89;0,27)	(2,04)	(2,91)	(-1,01;1,26)	-0,21	
			-0,15			0,06	(-0,73;0,32)	
			0,2791			0,8172	0,4293	
Geschlecht								
								0,0711
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	2,82	1,12	-1,55	1,46	2,03	0,33		
	(3,53)	(1,90)	(-2,52;-0,57)	(2,24)	(2,44)	(-0,76;1,42)	-0,61	
			-0,50			0,11	(-1,08;-0,13	
			0,0026			0,5357	0,0139	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	113	103	66	54	50		
	1,66	1,25	-0,48	1,15	1,37	-0,08		
	(2,47)	(2,11)	(-1,04;0,08)	(2,06)	(2,10)	(-0,61;0,45)	-0,17	
			-0,20			-0,03	(-0,54;0,21)	
			0,0951			0,7611	0,3750	
Ethnie								
								0,4581
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	9	8		
	3,00	1,08	-1,27	0,64	1,78	0,50		
	(3,48)	(1,68)	(-2,51;-0,03)	(0,81)	(1,99)	(-0,59;1,59)	-0,62	
			-0,44			0,17	(-1,18;-0,05	
			0,0455			0,3159	0,0334	
Kaukasisch	175	153	136	90	74	69		
	1,88	1,22	-0,76	1,33	1,58	0,01		
	(2,77)	(2,07)	(-1,28;-0,24)	(2,22)	(2,28)	(-0,53;0,56)	-0,30	
			-0,29			0,01	(-0,62;0,02)	
			0,0047			0,9581	0,0670	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,7267
0	113	100	93	53	49	46		
	2,01	1,24	-0,84	1,11	1,47	0,13		
	(2,93)	(2,15)	(-1,52;-0,16)	(2,09)	(2,12)	(-0,50;0,76)	-0,36	
			-0,31			0,05	(-0,75;0,03)	
			0,0162			0,6792	0,0721	
>=1	83	65	54	48	34	31		
	1,99	1,15	-0,72	1,42	1,79	-0,03		
	(2,78)	(1,86)	(-1,38;-0,06)	(2,16)	(2,41)	(-0,89;0,83)	-0,27	
			-0,28			-0,01	(-0,69;0,15)	
			0,0328			0,9395	0,2045	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,2677
Ja	36	34	27	24	18	18		
	1,53	1,29	-0,11	0,88	1,00	0,00		
	(2,34)	(2,42)	(-1,14;0,91)	(1,54)	(1,64)	(-0,72;0,72)	-0,05	
			-0,05			0,00	(-0,71;0,61)	
			0,8255			1,0000	0,8697	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	129	119	76	64	58		
	2,02	1,19	-0,91	1,33	1,72	0,09		
	(2,88)	(1,95)	(-1,46;-0,35)	(2,24)	(2,34)	(-0,55;0,72)	-0,37	
			-0,34			0,03	(-0,70;-0,03	
			0,0015			0,7868	0,0313	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	6,67	1,00	-6,00	5,00	5,00	0,00		
	(4,16)	(1,41)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4012
Europa	113	90	82	55	40	37		
	2,12	1,18	-0,90	1,15	1,98	0,38		
	(2,92)	(2,06)	(-1,54;-0,27)	(2,06)	(2,33)	(-0,37;1,13)	-0,48	
			-0,34			0,14	(-0,88;-0,08	
			0,0060			0,3138	0,0188	
Nordamerika	57	52	42	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,35	1,15	-0,33	1,26	0,93	-0,22		
	(2,33)	(2,13)	(-1,31;0,64)	(2,11)	(2,10)	(-1,16;0,72)	-0,05	
			-0,15			-0,10	(-0,67;0,57)	
			0,4927			0,6309	0,8751	
Restliche Welt	26	23	23	15	14	13		
	2,92	1,43	-1,26	1,67	1,93	-0,23		
	(3,40)	(1,80)	(-2,63;0,11)	(2,44)	(2,06)	(-1,22;0,76)	-0,33	
			-0,41			-0,07	(-0,95;0,29)	
			0,0692			0,6213	0,2839	
RET-Mutationsstatus								
								0,3968
Positiv	97	83	75	58	48	45		
	1,88	1,06	-0,88	1,16	1,52	0,04		
	(2,64)	(1,96)	(-1,53;-0,23)	(2,04)	(2,14)	(-0,60;0,68)	-0,38	
			-0,36			0,02	(-0,77;0,02)	
			0,0082			0,8894	0,0593	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	1,43	0,96	-0,25	1,90	1,44	-0,67		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,34)	(1,75)	(-1,43;0,93)	(3,14)	(2,01)	(-2,84;1,51)	0,16	
			-0,10			-0,26	(-0,71;1,04)	
			0,6643			0,4996	0,7057	
Unbekannt	69	54	48	33	26	23		
	2,42	1,56	-0,94	1,24	1,81	0,39		
	(3,31)	(2,27)	(-1,93;0,05)	(1,92)	(2,53)	(-0,52;1,30)	-0,45	
			-0,32			0,13	(-0,98;0,07)	
			0,0625			0,3823	0,0904	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7895
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	1,73	1,08	-0,62	1,20	1,61	0,00		
	(2,63)	(1,90)	(-1,35;0,11)	(2,14)	(2,34)	(-0,84;0,84)	-0,25	
			-0,25			0,00	(-0,73;0,22)	
			0,0949			1,0000	0,2940	
Negativ	68	61	55	30	27	26		
	1,97	1,03	-0,91	1,13	1,30	-0,12		
	(2,68)	(1,83)	(-1,71;-0,11)	(2,15)	(1,79)	(-0,88;0,65)	-0,31	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,36			-0,05	(-0,81;0,19)	
			0,0266			0,7599	0,2153	
Unbekannt	53	41	34	30	23	21		
	2,42	1,66	-0,91	1,47	1,96	0,38		
	(3,37)	(2,47)	(-2,12;0,30)	(2,13)	(2,57)	(-0,77;1,54)	-0,43	
			-0,31			0,13	(-1,02;0,15)	
			0,1347			0,4997	0,1451	
MTC-Form								
								0,7874
Sporadisch	171	146	130	84	71	65		
	2,00	1,14	-0,76	1,33	1,66	0,06		
	(2,88)	(2,00)	(-1,29;-0,23)	(2,20)	(2,32)	(-0,46;0,58)	-0,31	
			-0,28			0,02	(-0,62;0,00)	
			0,0051			0,8145	0,0521	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	2,00	2,29	-0,50	1,00	1,00	-0,14		
	(2,87)	(2,81)	(-3,80;2,80)	(2,07)	(1,53)	(-2,78;2,50)	-0,14	
			-0,20			-0,06	(-1,58;1,30)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,7131			0,8990	0,8339	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,00	1,33	-1,36	0,78	1,60	0,40		
	(2,88)	(2,06)	(-3,02;0,29)	(1,30)	(2,07)	(-3,28;4,08)	-0,73	
			-0,56			0,16	(-1,97;0,52)	
			0,0959			0,7780	0,2317	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,8068
0	117	97	89	53	47	42		
	2,07	1,13	-0,96	1,45	1,87	0,10		
	(2,95)	(1,86)	(-1,59;-0,32)	(2,45)	(2,55)	(-0,69;0,89)	-0,37	
			-0,34			0,03	(-0,75;0,00)	
			0,0036			0,8089	0,0529	
1	32	28	24	18	15	15		
	1,94	1,39	-0,46	1,28	1,33	-0,07		
	(2,69)	(2,50)	(-1,65;0,73)	(1,74)	(1,80)	(-1,28;1,14)	-0,16	
			-0,19			-0,03	(-0,89;0,56)	
			0,4329			0,9077	0,6491	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	40	34	30	21	20		
	1,87	1,25	-0,62	0,90	1,19	0,10		
	(2,79)	(2,15)	(-1,71;0,48)	(1,65)	(1,69)	(-0,56;0,76)	-0,30	
			-0,26			0,04	(-0,92;0,32)	
			0,2601			0,7547	0,3401	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,8028
Ja	98	83	75	47	37	33		
	1,77	1,22	-0,60	1,28	1,76	0,18		
	(2,63)	(2,02)	(-1,21;0,01)	(2,24)	(2,34)	(-0,58;0,94)	-0,31	
			-0,24			0,07	(-0,72;0,10)	
			0,0524			0,6293	0,1369	
Nein	98	82	72	54	46	44		
	2,23	1,20	-1,00	1,24	1,48	-0,02		
	(3,07)	(2,06)	(-1,79;-0,21)	(2,03)	(2,17)	(-0,71;0,67)	-0,36	
			-0,36			-0,01	(-0,77;0,06)	
			0,0134			0,9473	0,0897	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1398
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	2,00	5,00	3,00	2,00	9,00	7,00		
	(2,83)	(4,24)	(-60,5;66,53)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,6560			n. b.	0,7245	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	78	70	46	38	34		
	1,49	1,06	-0,34	1,26	1,53	-0,15		
	(2,44)	(2,02)	(-0,93;0,24)	(1,95)	(1,93)	(-0,77;0,47)	-0,09	
			-0,15			-0,06	(-0,49;0,32)	
			0,2443			0,6327	0,6780	
Keine Knochenmetastasen	95	84	74	54	44	42		
	2,54	1,17	-1,43	1,24	1,50	0,07		
	(3,19)	(1,81)	(-2,16;-0,71)	(2,29)	(2,25)	(-0,64;0,78)	-0,52	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,49			0,02	(-0,90;-0,14	
			0,0002			0,8407	0,0075	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,0766
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	4,68	2,27	-2,36	2,90	2,93	-0,47		
	(3,47)	(2,54)	(-3,60;-1,13)	(3,13)	(2,52)	(-1,77;0,84)	-0,56	
			-0,70			-0,14	(-1,22;0,10)	
			0,0004			0,4558	0,0938	
Niedrig	127	96	95	78	61	61		
	0,86	0,83	-0,05	0,81	1,11	0,25		
	(1,48)	(1,69)	(-0,47;0,37)	(1,51)	(1,99)	(-0,30;0,79)	-0,20	
			-0,04			0,16	(-0,65;0,25)	
			0,8038			0,3735	0,3858	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3847
<6 Monate	67	53	48	30	24	22		
	2,31	1,19	-1,06	1,27	1,88	0,32		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,22)	(1,73)	(-2,00;-0,13)	(2,39)	(2,71)	(-0,83;1,47)	-0,46	
			-0,36			0,11	(-0,99;0,06)	
			0,0270			0,5705	0,0825	
≥ 6 Monate	127	111	98	70	58	54		
	1,84	1,23	-0,67	1,27	1,52	-0,04		
	(2,67)	(2,18)	(-1,26;-0,09)	(2,02)	(2,04)	(-0,60;0,53)	-0,26	
			-0,27			-0,02	(-0,62;0,10)	
			0,0240			0,8956	0,1570	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,8451
Ja	71	61	52	46	35	34		
	2,01	1,30	-0,63	0,91	1,29	0,12		
	(2,84)	(2,22)	(-1,45;0,19)	(1,58)	(1,72)	(-0,48;0,71)	-0,31	
			-0,26			0,05	(-0,77;0,15)	
			0,1263			0,6894	0,1812	
Nein	125	104	95	55	48	43		
	1,99	1,15	-0,88	1,55	1,83	0,02		
	(2,89)	(1,93)	(-1,50;-0,26)	(2,46)	(2,54)	(-0,76;0,81)	-0,33	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,32			0,01	(-0,71;0,05)	
			0,0056			0,9526	0,0908	
RAS Mutationsstatus								
								0,4201
Positiv	11	10	8	2	1	1		
	2,36	0,70	-1,13	0,00	0,00	0,00		
	(2,62)	(1,64)	(-3,04;0,79)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,45	
			-0,45			0,00	(-2,76;1,86)	
			0,2082			n. b.	0,6580	
Negativ	45	41	35	14	15	14		
	1,62	1,10	-0,20	2,36	2,20	-0,36		
	(2,66)	(1,87)	(-1,05;0,65)	(2,90)	(2,14)	(-1,71;0,99)	0,06	
			-0,07			-0,13	(-0,52;0,63)	
			0,6367			0,5778	0,8398	
Unbekannt	140	114	104	85	67	62		
	2,09	1,29	-0,97	1,11	1,49	0,16		
	(2,95)	(2,13)	(-1,59;-0,35)	(1,95)	(2,26)	(-0,40;0,72)	-0,43	
			-0,37			0,06	(-0,78;-0,09	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0025			0,5653	0,0148	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,5434
Neg-Pos	8	7	5	2	1	1		
	2,38	0,29	-1,40	0,00	0,00	0,00		
	(3,11)	(0,76)	(-3,82;1,02)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,48	
			-0,48			0,00	(-2,52;1,55)	
			0,1836			n. b.	0,5479	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	1,21	1,22	-0,06	2,38	1,63	-0,75		
	(2,10)	(2,02)	(-1,72;1,59)	(3,38)	(2,07)	(-3,27;1,77)	0,27	
			-0,02			-0,30	(-0,82;1,37)	
			0,9370			0,5040	0,6111	
Neg-Unb	3 0,33 (0,58)	3 1,00 (1,73)	3 0,67 (-4,50;5,84) n. b. 0,6349	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q15.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

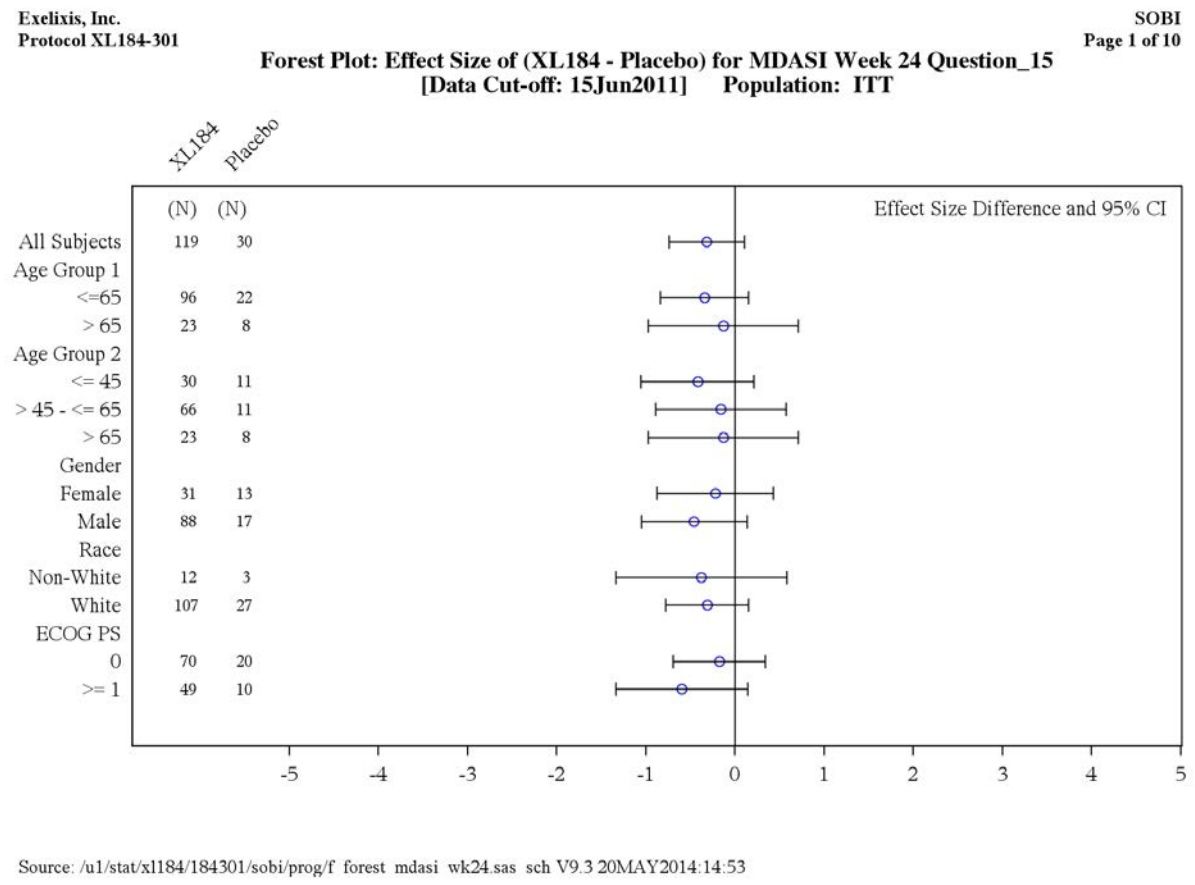


Abbildung 4-165: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24

Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

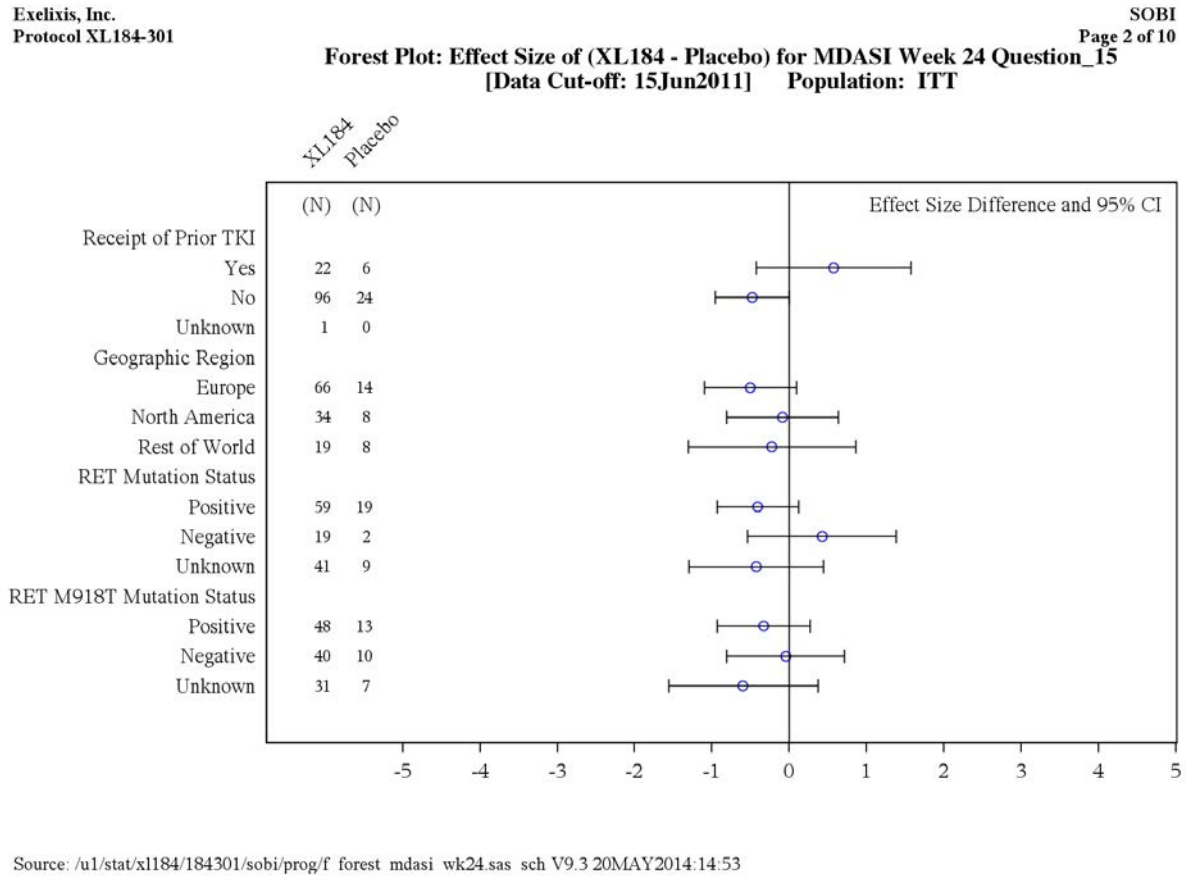


Abbildung 4-166: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

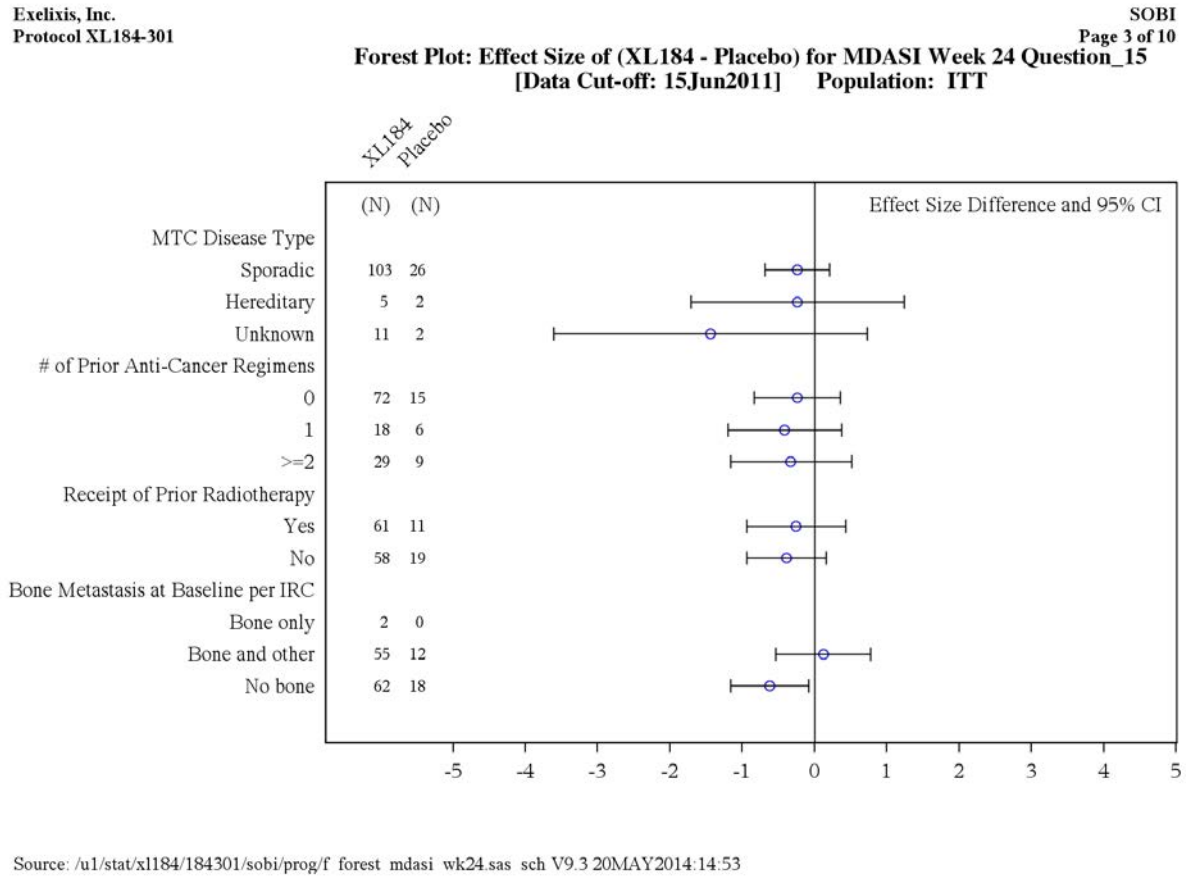


Abbildung 4-167: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

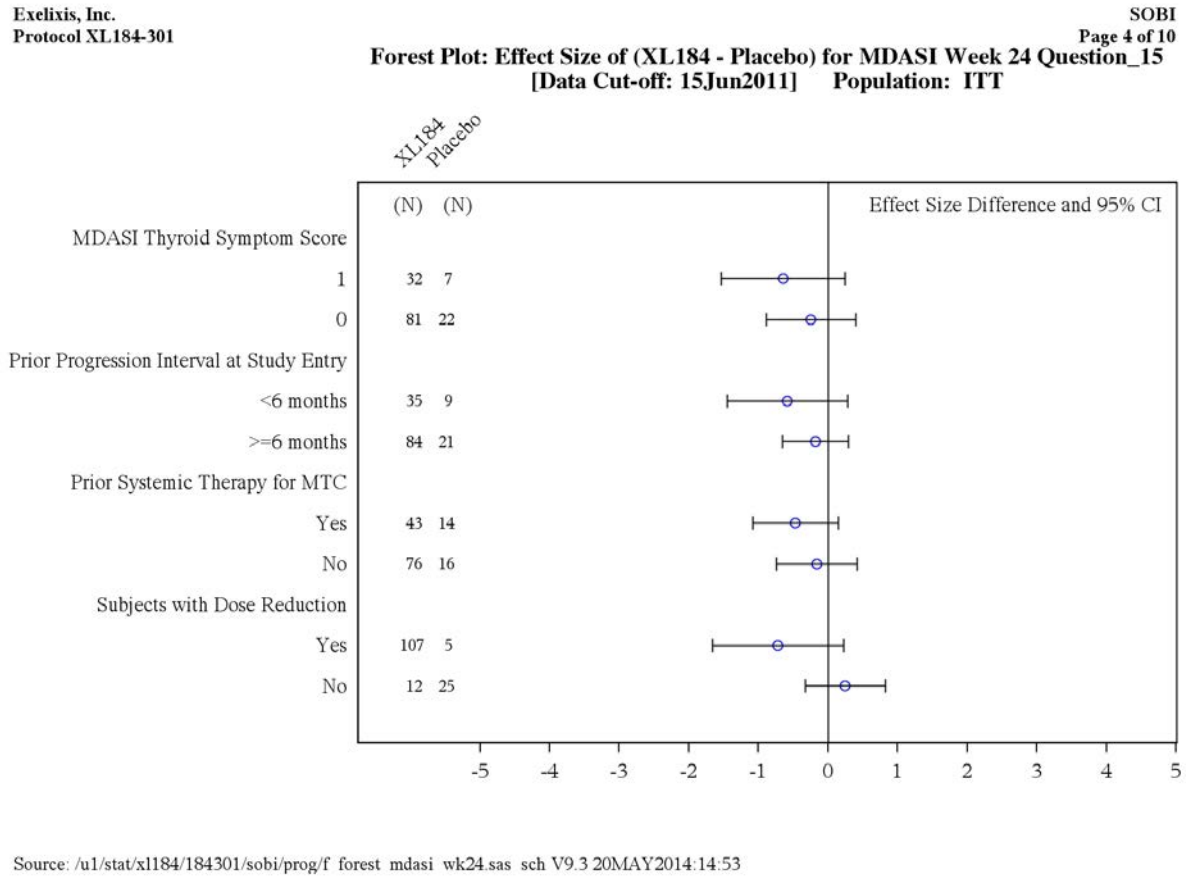


Abbildung 4-168: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

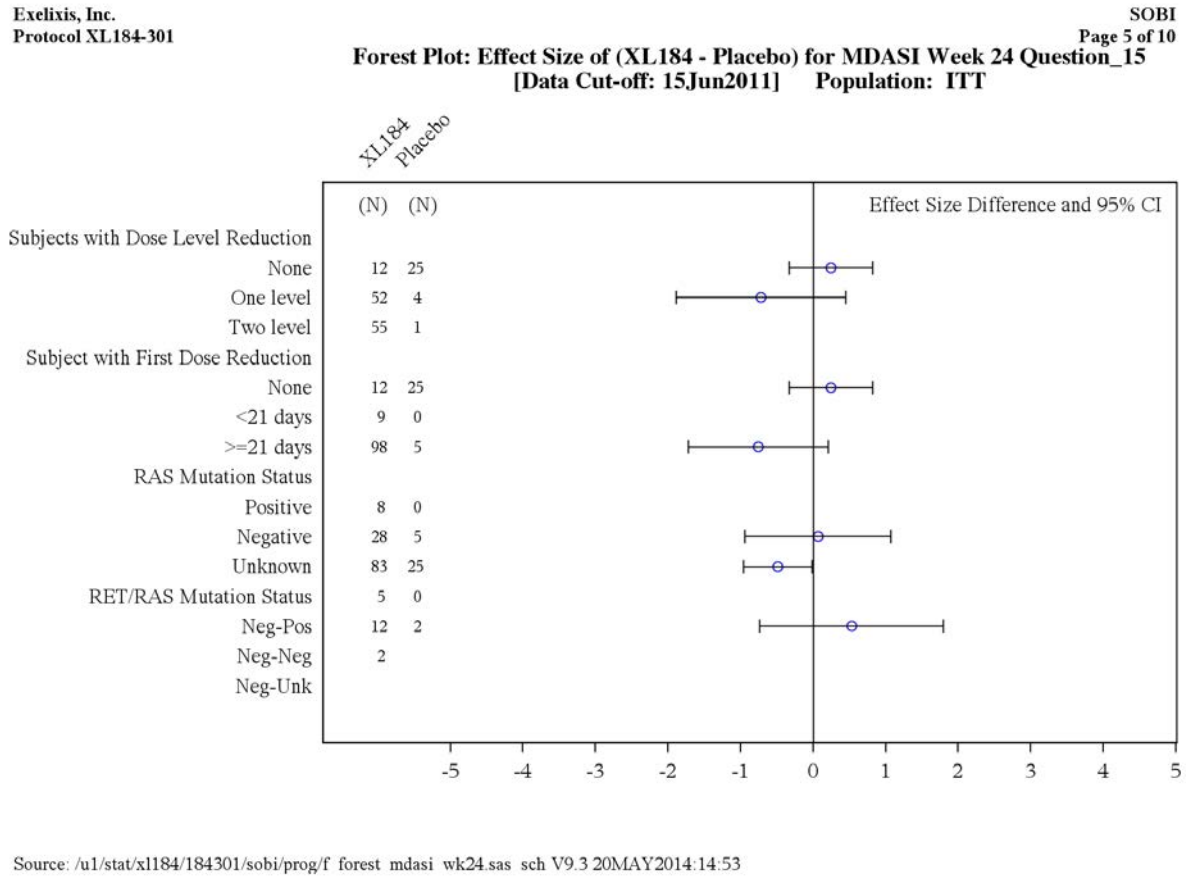


Abbildung 4-169: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24
Quelle: f8.1_q15_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-341: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Hitzegefühle, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	134	119	101	32	30		
	2,00	1,24	-0,71	1,26	1,44	0,13		
	(2,86)	(2,21)	(-1,23;-0,18)	(2,12)	(2,24)	(-0,65;0,92)	-0,32	
			-0,27			0,05	(-0,74;0,10)	
			0,0090			0,7301	0,1385	
Altersgruppe 1								
								0,6208
<= 65	156	107	96	80	23	22		
	2,26	1,33	-0,93	1,31	1,35	0,00		
	(2,97)	(2,29)	(-1,54;-0,31)	(2,15)	(1,90)	(-0,88;0,88)	-0,34	
			-0,34			0,00	(-0,84;0,15)	
			0,0036			1,0000	0,1760	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,00	0,89	0,22	1,05	1,67	0,50		
	(2,12)	(1,87)	(-0,64;1,07)	(2,04)	(3,08)	(-1,60;2,60)	-0,13	
			0,10			0,24	(-0,98;0,71)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,6031			0,5903	0,7473	
Altersgruppe 2								
								0,8157
<=45	49	34	30	30	12	11		
	1,88	1,53	-0,40	1,27	1,75	0,73		
	(2,89)	(2,31)	(-1,30;0,50)	(2,26)	(2,14)	(-0,78;2,23)	-0,42	
			-0,15			0,27	(-1,06;0,21)	
			0,3719			0,3069	0,1853	
45 - 65	107	73	66	50	11	11		
	2,43	1,23	-1,17	1,34	0,91	-0,73		
	(3,01)	(2,28)	(-1,97;-0,36)	(2,11)	(1,58)	(-1,68;0,23)	-0,16	
			-0,42			-0,26	(-0,89;0,57)	
			0,0052			0,1204	0,6643	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,00	0,89	0,22	1,05	1,67	0,50		
	(2,12)	(1,87)	(-0,64;1,07)	(2,04)	(3,08)	(-1,60;2,60)	-0,13	
			0,10			0,24	(-0,98;0,71)	
			0,6031			0,5903	0,7473	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,7458
Frauen	57	38	31	35	13	13		
	2,82	1,84	-1,00	1,46	2,00	-0,31		
	(3,53)	(2,90)	(-2,17;0,17)	(2,24)	(2,24)	(-1,93;1,32)	-0,22	
			-0,32			-0,10	(-0,88;0,43)	
			0,0915			0,6872	0,4970	
Männer	139	96	88	66	19	17		
	1,66	1,00	-0,60	1,15	1,05	0,47		
	(2,47)	(1,83)	(-1,20;-0,01)	(2,06)	(2,22)	(-0,30;1,24)	-0,46	
			-0,26			0,20	(-1,05;0,13)	
			0,0465			0,2156	0,1280	
Ethnie								
								0,8858
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	4	3		
	3,00	1,38	-1,08	0,64	0,75	0,00		
	(3,48)	(2,57)	(-2,45;0,28)	(0,81)	(0,96)	(0,00;0,00)	-0,38	
			-0,38			0,00	(-1,34;0,58)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1089			n. b.	0,4118	
Kaukasisch	175	121	107	90	28	27		
	1,88	1,22	-0,66	1,33	1,54	0,15		
	(2,77)	(2,18)	(-1,23;-0,09)	(2,22)	(2,36)	(-0,73;1,02)	-0,31	
			-0,26			0,06	(-0,78;0,15)	
			0,0230			0,7308	0,1869	
ECOG-PS								
								0,3739
0	113	77	70	53	20	20		
	2,01	1,16	-0,74	1,11	0,80	-0,25		
	(2,93)	(2,19)	(-1,46;-0,02)	(2,09)	(1,44)	(-1,02;0,52)	-0,18	
			-0,28			-0,09	(-0,70;0,34)	
			0,0434			0,5063	0,4866	
>1	83	57	49	48	12	10		
	1,99	1,35	-0,65	1,42	2,50	0,90		
	(2,78)	(2,24)	(-1,44;0,13)	(2,16)	(2,94)	(-1,05;2,85)	-0,60	
			-0,25			0,35	(-1,34;0,14)	
			0,1021			0,3238	0,1079	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,0832
Ja	36	28	22	24	6	6		
	1,53	1,54	0,00	0,88	0,33	-1,17		
	(2,34)	(2,36)	(-1,00;1,00)	(1,54)	(0,82)	(-3,09;0,76)	0,57	
			0,00			-0,57	(-0,43;1,57)	
			1,0000			0,1801	0,2544	
Nein	157	105	96	76	26	24		
	2,02	1,13	-0,83	1,33	1,69	0,46		
	(2,88)	(2,16)	(-1,44;-0,22)	(2,24)	(2,40)	(-0,41;1,33)	-0,48	
			-0,31			0,17	(-0,96;-0,00	
			0,0079			0,2879	0,0495	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,67	4,00	-4,00	5,00				
	(4,16)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,6933
Europa	113	73	66	55	15	14		
	2,12	1,49	-0,64	1,15	1,67	0,71		
	(2,92)	(2,41)	(-1,32;0,05)	(2,06)	(2,47)	(-0,60;2,02)	-0,51	
			-0,24			0,27	(-1,10;0,09)	
			0,0672			0,2597	0,0930	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,35	0,60	-0,71	1,26	0,22	-0,50		
	(2,33)	(1,61)	(-1,47;0,06)	(2,11)	(0,67)	(-1,39;0,39)	-0,09	
			-0,31			-0,22	(-0,81;0,63)	
			0,0697			0,2275	0,7990	
Restliche Welt	26	19	19	15	8	8		
	2,92	1,68	-0,95	1,67	2,38	-0,25		
	(3,40)	(2,33)	(-3,01;1,11)	(2,44)	(2,56)	(-2,33;1,83)	-0,23	
			-0,31			-0,08	(-1,31;0,86)	
			0,3469			0,7849	0,6718	
RET-Mutationsstatus								
								0,5801

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	67	59	58	20	19		
	1,88	1,10	-0,73	1,16	1,20	0,26		
	(2,64)	(2,08)	(-1,39;-0,07)	(2,04)	(1,82)	(-0,76;1,29)	-0,41	
			-0,30			0,11	(-0,93;0,12)	
			0,0310			0,5969	0,1278	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	1,43	1,26	0,58	1,90	2,50	-0,50		
	(2,34)	(2,18)	(-0,20;1,35)	(3,14)	(3,54)	(-6,85;5,85)	0,42	
			0,23			-0,20	(-0,54;1,38)	
			0,1343			0,5000	0,3683	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	2,42	1,43	-1,27	1,24	1,70	0,00		
	(3,31)	(2,43)	(-2,42;-0,12)	(1,92)	(2,91)	(-1,80;1,80)	-0,43	
			-0,43			0,00	(-1,30;0,44)	
			0,0311			1,0000	0,3233	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5514
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,73	1,17	-0,44	1,20	1,64	0,38		
	(2,63)	(2,15)	(-1,11;0,23)	(2,14)	(2,02)	(-1,19;1,96)	-0,33	
			-0,18			0,16	(-0,93;0,27)	
			0,1950			0,6034	0,2714	
Negativ	68	45	40	30	11	10		
	1,97	1,36	-0,53	1,13	0,55	-0,40		
	(2,68)	(2,51)	(-1,47;0,42)	(2,15)	(1,51)	(-1,09;0,29)	-0,05	
			-0,21			-0,16	(-0,81;0,71)	
			0,2676			0,2229	0,8961	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,42	1,19	-1,35	1,47	2,43	0,43		
	(3,37)	(1,92)	(-2,67;-0,04)	(2,13)	(3,26)	(-1,76;2,62)	-0,60	
			-0,45			0,14	(-1,56;0,37)	
			0,0432			0,6493	0,2185	
MTC-Form								
								0,4368
Sporadisch	171	115	103	84	28	26		
	2,00	1,17	-0,68	1,33	1,43	-0,04		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,88)	(2,19)	(-1,25;-0,11)	(2,20)	(2,33)	(-0,89;0,81)	-0,24	
			-0,25			-0,01	(-0,69;0,21)	
			0,0203			0,9266	0,2958	
Hereditär	10	7	5	8	2	2		
	2,00	1,43	-0,60	1,00	0,50	0,00		
	(2,87)	(2,51)	(-3,02;1,82)	(2,07)	(0,71)	(0,00;0,00)	-0,24	
			-0,24			0,00	(-1,71;1,24)	
			0,5291			n. b.	0,6979	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,00	1,75	-1,00	0,78	2,50	2,50		
	(2,88)	(2,38)	(-3,15;1,15)	(1,30)	(2,12)	(-16,6;21,56)	-1,44	
			-0,41			1,03	(-3,61;0,73)	
			0,3235			0,3440	0,1714	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,9758
0	117	80	72	53	17	15		
	2,07	1,03	-1,00	1,45	1,41	-0,33		
	(2,95)	(1,94)	(-1,76;-0,24)	(2,45)	(2,37)	(-0,79;0,12)	-0,24	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,36			-0,12	(-0,84;0,36)	
			0,0110			0,1362	0,4341	
1	32	21	18	18	6	6		
	1,94	1,29	-0,83	1,28	0,67	0,17		
	(2,69)	(2,47)	(-1,82;0,15)	(1,74)	(0,82)	(-1,64;1,97)	-0,42	
			-0,35			0,07	(-1,20;0,37)	
			0,0917			0,8220	0,2818	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	1,87	1,73	0,10	0,90	2,00	0,89		
	(2,79)	(2,60)	(-0,77;0,98)	(1,65)	(2,65)	(-1,76;3,54)	-0,33	
			0,04			0,37	(-1,16;0,51)	
			0,8107			0,4610	0,4339	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7126
Ja	98	68	61	47	13	11		
	1,77	1,26	-0,46	1,28	1,77	0,18		
	(2,63)	(2,26)	(-1,15;0,23)	(2,24)	(2,74)	(-1,28;1,65)	-0,26	
			-0,18			0,07	(-0,94;0,43)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1901			0,7880	0,4607	
Nein	98	66	58	54	19	19		
	2,23	1,21	-0,97	1,24	1,21	0,11		
	(3,07)	(2,17)	(-1,78;-0,15)	(2,03)	(1,87)	(-0,91;1,12)	-0,39	
			-0,35			0,04	(-0,94;0,16)	
			0,0207			0,8299	0,1642	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,0698
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	2,00	4,00	2,00	2,00				
	(2,83)	(1,41)	(-36,1;40,12)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,6257			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	1,49	1,08	-0,15	1,26	1,31	-0,42		
	(2,44)	(1,87)	(-0,78;0,49)	(1,95)	(1,65)	(-1,94;1,10)	0,12	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,06			-0,18	(-0,54;0,77)	
			0,6484			0,5584	0,7194	
Keine Knochenmetastasen	95	70	62	54	19	18		
	2,54	1,30	-1,29	1,24	1,53	0,50		
	(3,19)	(2,46)	(-2,10;-0,48)	(2,29)	(2,61)	(-0,42;1,42)	-0,62	
			-0,45			0,17	(-1,16;-0,08	
			0,0023			0,2687	0,0262	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1348
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,68	2,66	-2,63	2,90	3,71	-0,43		
	(3,47)	(2,97)	(-3,94;-1,31)	(3,13)	(3,09)	(-3,09;2,23)	-0,65	
			-0,78			-0,13	(-1,54;0,24)	
			0,0003			0,7073	0,1461	
Niedrig	127	81	81	78	22	22		
	0,86	0,81	0,09	0,81	0,91	0,45		
	(1,48)	(1,71)	(-0,38;0,55)	(1,51)	(1,54)	(-0,32;1,23)	-0,25	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,06			0,30	(-0,89;0,40)	
			0,7111			0,2336	0,4512	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2894
<6 Monate	67	39	35	30	10	9		
	2,31	0,85	-1,31	1,27	2,80	0,44		
	(3,22)	(1,87)	(-2,50;-0,12)	(2,39)	(3,12)	(-2,05;2,94)	-0,59	
			-0,44			0,15	(-1,45;0,28)	
			0,0313			0,6919	0,1764	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	22	21		
	1,84	1,40	-0,45	1,27	0,82	0,00		
	(2,67)	(2,32)	(-1,02;0,11)	(2,02)	(1,40)	(-0,66;0,66)	-0,18	
			-0,18			0,00	(-0,66;0,29)	
			0,1158			1,0000	0,4467	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,5440
Ja	71	49	43	46	14	14		
	2,01	1,65	-0,28	0,91	1,57	0,86		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,84)	(2,62)	(-0,99;0,43)	(1,58)	(2,21)	(-0,73;2,44)	-0,47	
			-0,12			0,35	(-1,08;0,15)	
			0,4312			0,2631	0,1318	
Nein	125	85	76	55	18	16		
	1,99	1,00	-0,95	1,55	1,33	-0,50		
	(2,89)	(1,91)	(-1,67;-0,22)	(2,46)	(2,33)	(-1,05;0,05)	-0,16	
			-0,34			-0,18	(-0,74;0,42)	
			0,0112			0,0719	0,5800	
RAS Mutationsstatus								
								0,3201
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	2,36	2,00	0,50	0,00				
	(2,62)	(3,33)	(-1,91;2,91)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,20			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,6382			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	1,62	1,66	0,18	2,36	2,60	0,00		
	(2,66)	(2,29)	(-0,86;1,22)	(2,90)	(2,79)	(-4,02;4,02)	0,07	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,07			0,00	(-0,94;1,07)	
			0,7273			1,0000	0,8948	
Unbekannt	140	92	83	85	27	25		
	2,09	1,01	-1,12	1,11	1,22	0,16		
	(2,95)	(2,01)	(-1,75;-0,49)	(1,95)	(2,12)	(-0,62;0,94)	-0,49	
			-0,43			0,06	(-0,96;-0,02	
			0,0007			0,6752	0,0405	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,38	1,43	0,20	0,00				
	(3,11)	(2,70)	(-0,36;0,76)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			0,07			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,3739			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	1,21	1,36	0,83	2,38	2,50	-0,50		
	(2,10)	(2,10)	(-0,43;2,10)	(3,38)	(3,54)	(-6,85;5,85)	0,53	
			0,33			-0,20	(-0,74;1,79)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1753			0,5000	0,3808	
Neg-Unb	3 0,33 (0,58)	2 0,00 (0,00)	2 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q15.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

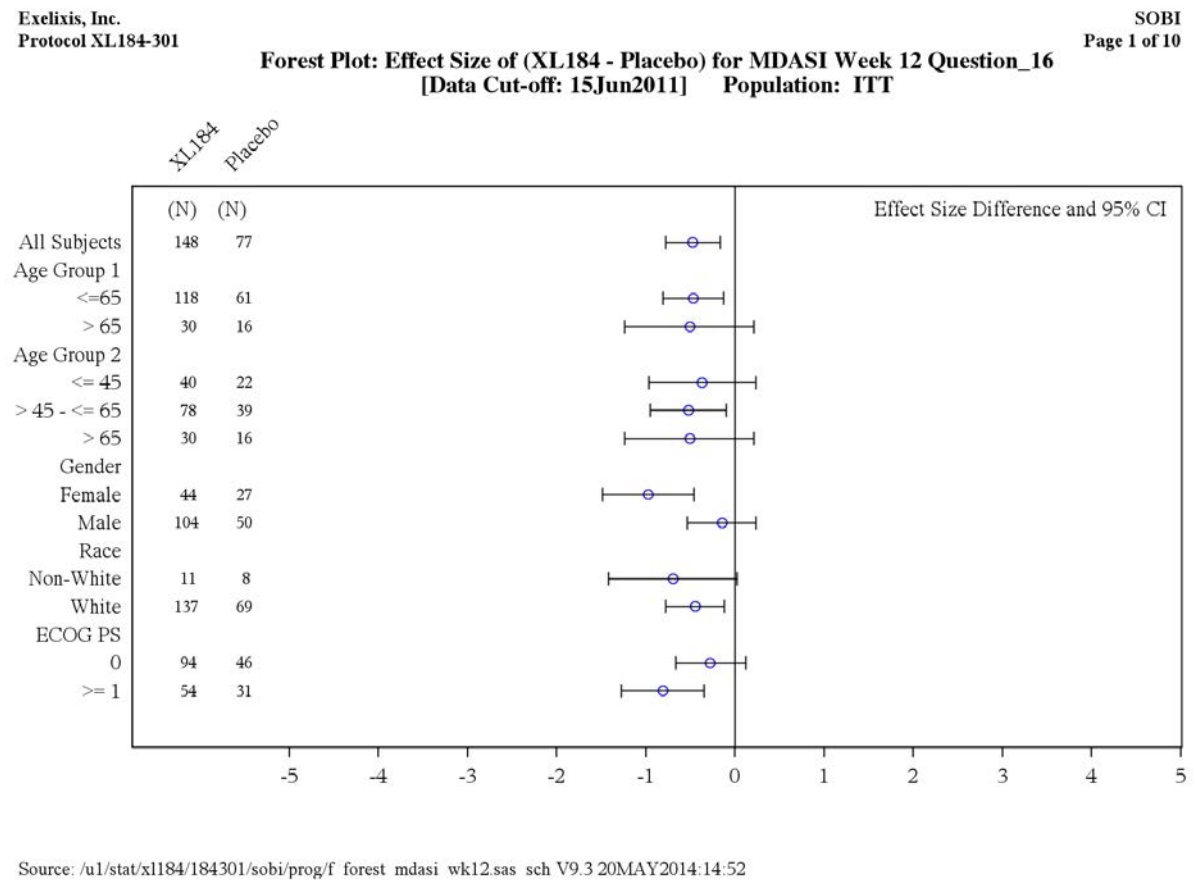


Abbildung 4-170: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

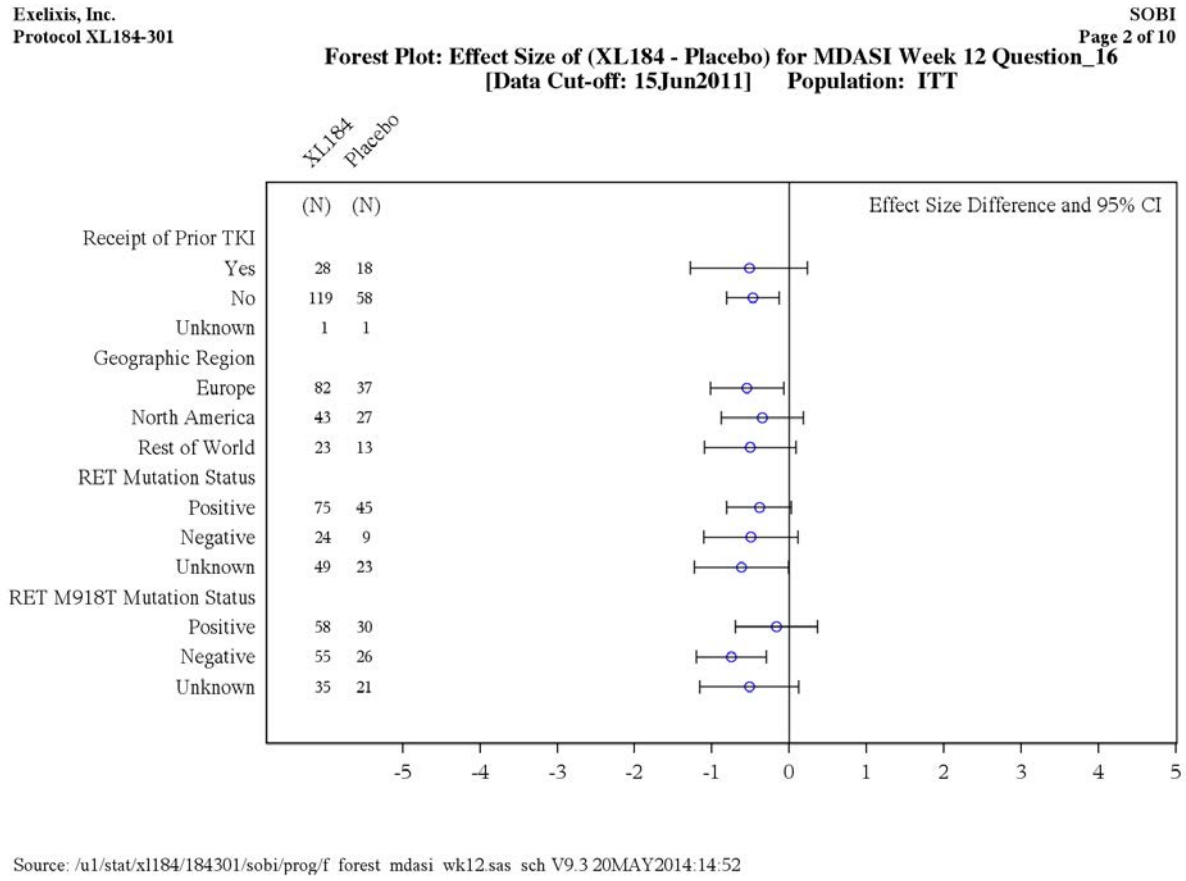


Abbildung 4-171: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

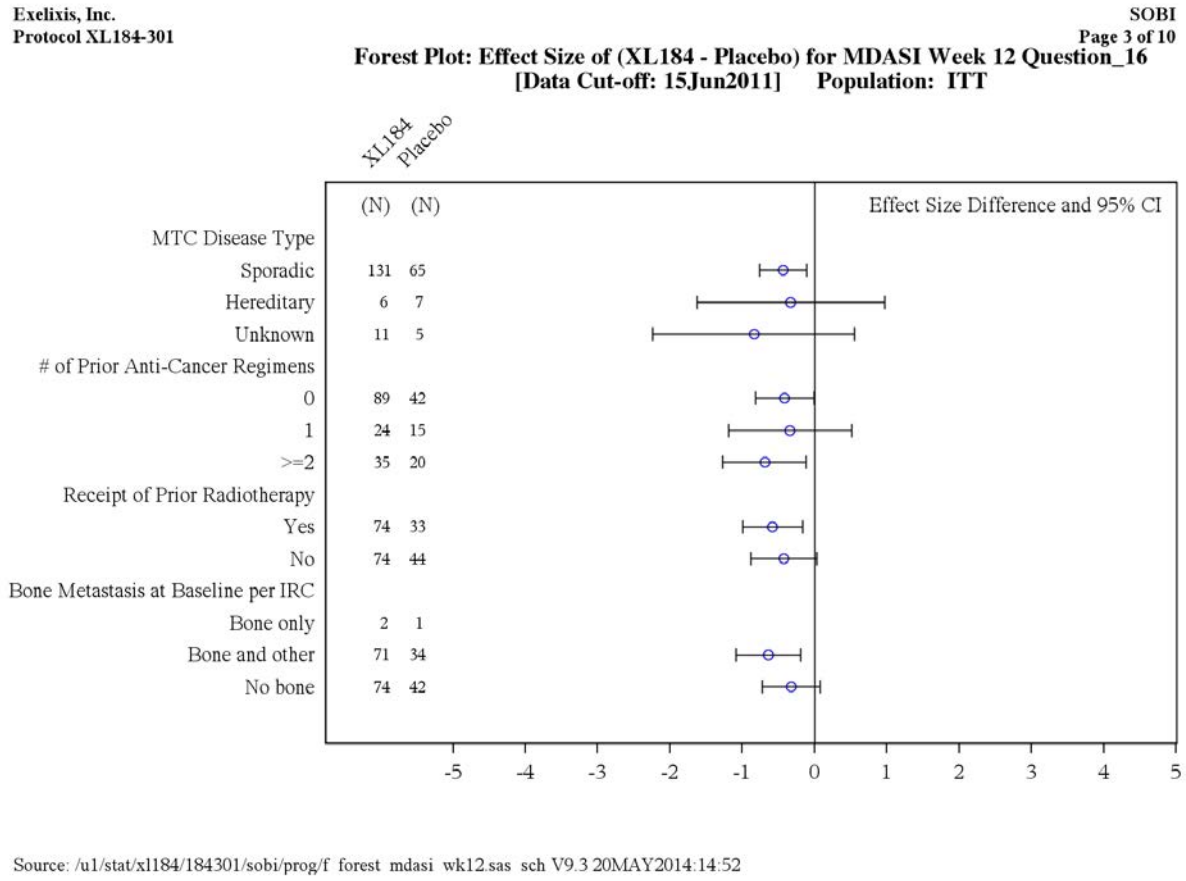


Abbildung 4-172: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

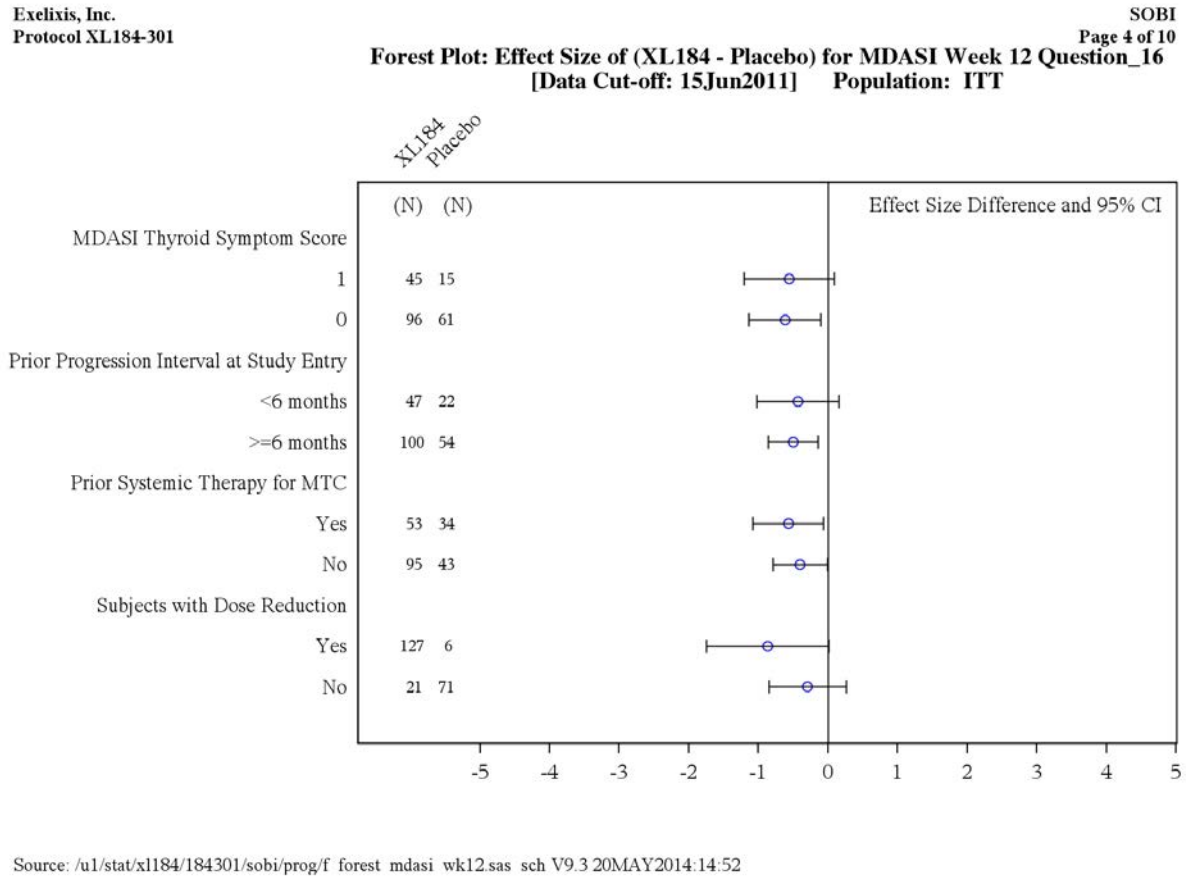


Abbildung 4-173: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

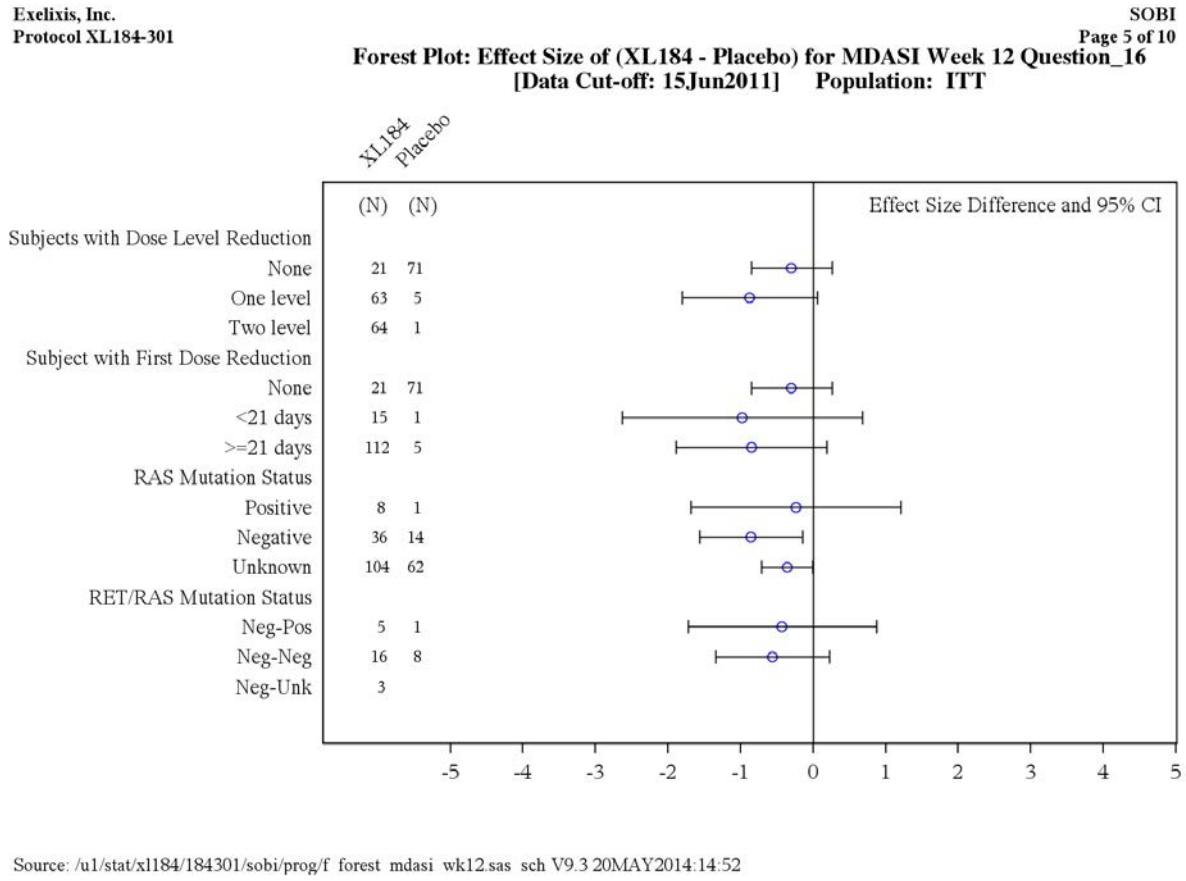


Abbildung 4-174: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-342: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Herzrasen, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	194	167	148	101	83	77		
	1,48	1,36	-0,26	1,10	1,72	0,70		
	(2,12)	(2,14)	(-0,63;0,10)	(1,82)	(2,25)	(0,19;1,21)	-0,48	
			-0,13			0,35	(-0,78;-0,17	
			0,1520			0,0074	0,0023	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,9008
≤ 65	154	131	118	80	64	61		
	1,62	1,46	-0,28	1,19	1,88	0,70		
	(2,18)	(2,24)	(-0,71;0,15)	(1,89)	(2,21)	(0,14;1,27)	-0,47	
			-0,13			0,34	(-0,81;-0,13	
			0,1965			0,0151	0,0071	
> 65	40	36	30	21	19	16		
	0,93	1,00	-0,20	0,76	1,21	0,69		
	(1,82)	(1,74)	(-0,85;0,45)	(1,55)	(2,39)	(-0,61;1,99)	-0,51	
			-0,12			0,40	(-1,24;0,21)	
			0,5362			0,2778	0,1614	
Altersgruppe 2								
								0,8316
≤45	49	44	40	30	24	22		
	1,57	1,45	-0,20	0,87	1,50	0,50		
	(2,05)	(2,12)	(-0,98;0,58)	(1,63)	(1,69)	(-0,17;1,17)	-0,37	
			-0,10			0,26	(-0,97;0,23)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,6057			0,1339	0,2252	
45 - 65	105	87	78	50	40	39		
	1,65	1,46	-0,32	1,38	2,10	0,82		
	(2,24)	(2,31)	(-0,84;0,20)	(2,02)	(2,46)	(0,00;1,64)	-0,52	
			-0,15			0,38	(-0,95;-0,10	
			0,2231			0,0492	0,0160	
> 65	40	36	30	21	19	16		
	0,93	1,00	-0,20	0,76	1,21	0,69		
	(1,82)	(1,74)	(-0,85;0,45)	(1,55)	(2,39)	(-0,61;1,99)	-0,51	
			-0,12			0,40	(-1,24;0,21)	
			0,5362			0,2778	0,1614	
Geschlecht								
								0,0016
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	2,21	1,50	-0,77	1,43	3,00	1,59		
	(2,60)	(2,19)	(-1,52;-0,03)	(2,09)	(2,60)	(0,52;2,66)	-0,98	
			-0,32			0,66	(-1,49;-0,46	
			0,0430			0,0051	0,0003	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	137	115	104	66	54	50		
	1,18	1,30	-0,05	0,92	1,04	0,22		
	(1,82)	(2,13)	(-0,46;0,36)	(1,66)	(1,70)	(-0,29;0,73)	-0,15	
			-0,03			0,12	(-0,54;0,23)	
			0,8156			0,3884	0,4378	
Ethnie								
								0,5096
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	9	8		
	1,95	1,08	-0,36	0,91	2,11	1,25		
	(2,64)	(1,62)	(-1,68;0,96)	(1,38)	(1,96)	(0,28;2,22)	-0,70	
			-0,16			0,54	(-1,42;0,02)	
			0,5527			0,0190	0,0544	
Kaukasisch	173	155	137	90	74	69		
	1,42	1,38	-0,26	1,12	1,68	0,64		
	(2,05)	(2,18)	(-0,64;0,13)	(1,88)	(2,29)	(0,08;1,20)	-0,45	
			-0,13			0,32	(-0,78;-0,12	
			0,1866			0,0259	0,0085	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1439
0	113	101	94	53	49	46		
	1,36	1,32	-0,18	1,08	1,49	0,41		
	(2,15)	(2,06)	(-0,68;0,32)	(2,08)	(2,22)	(-0,25;1,07)	-0,28	
			-0,08			0,19	(-0,67;0,12)	
			0,4743			0,2129	0,1660	
>=1	81	66	54	48	34	31		
	1,64	1,42	-0,41	1,13	2,06	1,13		
	(2,08)	(2,28)	(-0,90;0,09)	(1,51)	(2,30)	(0,31;1,95)	-0,81	
			-0,22			0,60	(-1,28;-0,35	
			0,1035			0,0085	0,0009	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8257
Ja	36	35	28	24	18	18		
	1,75	1,91	-0,11	0,88	1,56	0,89		
	(2,21)	(2,63)	(-1,10;0,89)	(1,33)	(2,59)	(-0,10;1,88)	-0,52	
			-0,06			0,47	(-1,28;0,23)	
			0,8272			0,0761	0,1706	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	155	130	119	76	64	58		
	1,39	1,18	-0,31	1,17	1,78	0,66		
	(2,10)	(1,95)	(-0,70;0,08)	(1,97)	(2,19)	(0,04;1,27)	-0,47	
			-0,15			0,32	(-0,81;-0,13	
			0,1180			0,0370	0,0071	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	2,67	3,00	1,00	1,00	1,00	0,00		
	(2,52)	(4,24)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,7655
Europa	111	91	82	55	40	37		
	1,48	1,48	-0,27	1,29	2,18	0,84		
	(2,12)	(2,24)	(-0,78;0,25)	(1,82)	(2,54)	(-0,06;1,74)	-0,55	
			-0,13			0,41	(-1,02;-0,07	
			0,3015			0,0665	0,0245	
Nordamerika	57	53	43	31	29	27		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,21	1,09	-0,05	0,52	0,97	0,59		
	(2,02)	(2,10)	(-0,69;0,60)	(1,43)	(1,86)	(-0,12;1,31)	-0,35	
			-0,03			0,32	(-0,88;0,18)	
			0,8854			0,0996	0,1962	
Restliche Welt	26	23	23	15	14	13		
	2,08	1,48	-0,65	1,60	2,00	0,54		
	(2,33)	(1,86)	(-1,55;0,25)	(2,32)	(1,80)	(-0,47;1,54)	-0,51	
			-0,28			0,23	(-1,10;0,08)	
			0,1470			0,2660	0,0865	
RET-Mutationsstatus								
								0,8587
Positiv	96	83	75	58	48	45		
	1,44	1,31	-0,27	1,40	1,85	0,56		
	(2,10)	(2,17)	(-0,80;0,26)	(2,09)	(2,33)	(-0,15;1,26)	-0,39	
			-0,13			0,27	(-0,81;0,02)	
			0,3206			0,1215	0,0636	
Negativ	30	28	24	10	9	9		
	1,30	0,61	-0,63	0,80	0,89	0,33		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(1,99)	(1,07)	(-1,26;0,01)	(1,75)	(1,76)	(-0,75;1,42)	-0,50	
			-0,32			0,17	(-1,11;0,11)	
			0,0526			0,4996	0,1070	
Unbekannt	68	56	49	33	26	23		
	1,62	1,80	-0,08	0,67	1,77	1,13		
	(2,24)	(2,41)	(-0,77;0,61)	(1,16)	(2,27)	(0,15;2,11)	-0,62	
			-0,04			0,58	(-1,23;-0,01	
			0,8132			0,0255	0,0461	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2705
Positiv	74	63	58	41	33	30		
	1,16	1,29	0,07	1,29	1,58	0,40		
	(1,90)	(2,05)	(-0,54;0,68)	(1,98)	(2,44)	(-0,43;1,23)	-0,17	
			0,04			0,21	(-0,70;0,36)	
			0,8220			0,3323	0,5220	
Negativ	68	61	55	30	27	26		
	1,59	0,90	-0,75	0,77	1,59	0,73		
	(2,07)	(1,68)	(-1,23;-0,26)	(1,72)	(2,02)	(-0,11;1,57)	-0,75	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,38			0,37	(-1,20;-0,30	
			0,0033			0,0839	0,0015	
Unbekannt	52	43	35	30	23	21		
	1,79	2,12	-0,06	1,17	2,09	1,10		
	(2,45)	(2,65)	(-0,94;0,83)	(1,72)	(2,29)	(-0,04;2,23)	-0,52	
			-0,03			0,49	(-1,16;0,12)	
			0,8964			0,0573	0,1067	
MTC-Form								
								0,6504
Sporadisch	169	148	131	84	71	65		
	1,46	1,31	-0,24	1,05	1,63	0,62		
	(2,04)	(2,14)	(-0,62;0,13)	(1,82)	(2,28)	(0,08;1,15)	-0,44	
			-0,12			0,31	(-0,76;-0,11	
			0,1992			0,0251	0,0096	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	1,70	2,71	0,33	1,75	2,57	1,14		
	(2,36)	(2,81)	(-2,29;2,96)	(2,55)	(1,99)	(-1,33;3,61)	-0,33	
			0,14			0,47	(-1,63;0,97)	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,7575			0,3011	0,5865	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	1,53	1,17	-0,82	1,00	1,80	1,20		
	(2,90)	(1,59)	(-2,74;1,10)	(1,00)	(2,49)	(-2,46;4,86)	-0,84	
			-0,34			0,50	(-2,24;0,55)	
			0,3646			0,4144	0,2154	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,6099
0	116	98	89	53	47	42		
	1,24	0,93	-0,31	1,34	1,81	0,52		
	(1,91)	(1,61)	(-0,75;0,12)	(2,23)	(2,24)	(-0,26;1,31)	-0,42	
			-0,16			0,26	(-0,82;-0,01	
			0,1552			0,1854	0,0460	
1	31	28	24	18	15	15		
	1,52	1,64	-0,42	1,00	1,07	0,20		
	(2,06)	(2,42)	(-1,63;0,80)	(1,28)	(1,62)	(-0,28;0,68)	-0,34	
			-0,23			0,11	(-1,19;0,51)	
			0,4845			0,3840	0,4257	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	41	35	30	21	20		
	2,04	2,20	-0,03	0,73	2,00	1,45		
	(2,55)	(2,75)	(-0,77;0,71)	(1,17)	(2,65)	(0,41;2,49)	-0,69	
			-0,01			0,68	(-1,27;-0,12	
			0,9382			0,0086	0,0190	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,5578
Ja	96	83	74	47	37	33		
	1,40	1,41	-0,05	1,32	2,24	1,15		
	(2,11)	(2,32)	(-0,49;0,39)	(2,05)	(2,31)	(0,30;2,01)	-0,58	
			-0,03			0,55	(-0,99;-0,17	
			0,8074			0,0099	0,0064	
Nein	98	84	74	54	46	44		
	1,56	1,31	-0,47	0,91	1,30	0,36		
	(2,14)	(1,96)	(-1,05;0,11)	(1,59)	(2,14)	(-0,26;0,99)	-0,43	
			-0,24			0,18	(-0,88;0,03)	
			0,1088			0,2477	0,0640	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0528
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	1,00	1,00	0,00	1,00	8,00	7,00		
	(1,41)	(1,41)	(0,00;0,00)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	<,0001	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	96	80	71	46	38	34		
	1,29	1,33	-0,15	1,09	1,97	1,09		
	(2,03)	(2,29)	(-0,62;0,31)	(1,74)	(2,58)	(0,28;1,90)	-0,64	
			-0,08			0,56	(-1,09;-0,19	
			0,5125			0,0102	0,0055	
Keine Knochenmetastasen	95	84	74	54	44	42		
	1,69	1,36	-0,45	1,11	1,36	0,24		
	(2,23)	(2,00)	(-1,00;0,11)	(1,93)	(1,69)	(-0,35;0,83)	-0,32	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,21			0,11	(-0,72;0,08)	
			0,1150			0,4208	0,1161	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3192
Hoch	57	45	45	21	15	15		
	3,23	2,67	-0,64	2,90	4,07	0,87		
	(2,70)	(2,68)	(-1,48;0,19)	(2,64)	(2,31)	(-0,98;2,71)	-0,56	
			-0,24			0,32	(-1,21;0,09)	
			0,1283			0,3313	0,0890	
Niedrig	127	97	96	78	61	61		
	0,74	0,78	-0,07	0,59	1,23	0,67		
	(1,27)	(1,52)	(-0,47;0,32)	(1,11)	(1,93)	(0,18;1,17)	-0,62	
			-0,06			0,56	(-1,14;-0,10	
			0,7154			0,0085	0,0205	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,7594
<6 Monate	65	53	47	30	24	22		
	1,23	1,09	-0,19	1,23	1,75	0,64		

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(1,90)	(1,89)	(-0,84;0,46)	(1,96)	(2,36)	(-0,33;1,60)	-0,43	
			-0,10			0,33	(-1,02;0,16)	
			0,5577			0,1839	0,1512	
≥ 6 Monate	127	113	100	70	58	54		
	1,61	1,50	-0,30	1,06	1,74	0,74		
	(2,23)	(2,25)	(-0,75;0,15)	(1,78)	(2,24)	(0,11;1,37)	-0,50	
			-0,14			0,36	(-0,86;-0,14	
			0,1854			0,0216	0,0073	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,6256
Ja	70	62	53	46	35	34		
	1,80	1,82	-0,19	0,80	1,66	0,94		
	(2,34)	(2,46)	(-0,88;0,50)	(1,19)	(2,31)	(0,29;1,60)	-0,57	
			-0,10			0,48	(-1,08;-0,07	
			0,5845			0,0061	0,0264	
Nein	124	105	95	55	48	43		
	1,30	1,09	-0,31	1,35	1,77	0,51		
	(1,98)	(1,89)	(-0,73;0,12)	(2,20)	(2,23)	(-0,26;1,28)	-0,40	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			-0,15			0,25	(-0,79;-0,01	
			0,1546			0,1854	0,0464	
RAS Mutationsstatus								
								0,3813
Positiv	11	10	8	2	1	1		
	1,45	0,80	-0,50	1,50	0,00	0,00		
	(2,07)	(1,32)	(-1,50;0,50)	(2,12)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,24	
			-0,24			0,00	(-1,69;1,21)	
			0,2753			n. b.	0,7050	
Negativ	45	42	36	14	15	14		
	1,87	1,29	-0,67	1,07	2,07	1,14		
	(2,20)	(1,71)	(-1,47;0,13)	(1,73)	(2,96)	(-0,21;2,50)	-0,86	
			-0,32			0,54	(-1,57;-0,15	
			0,0999			0,0917	0,0188	
Unbekannt	138	115	104	85	67	62		
	1,36	1,43	-0,11	1,09	1,67	0,61		
	(2,10)	(2,34)	(-0,54;0,33)	(1,86)	(2,09)	(0,05;1,18)	-0,36	
			-0,05			0,30	(-0,71;-0,01	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,6302			0,0348	0,0466	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,9722
Neg-Pos	8	7	5	2	1	1		
	1,75	0,71	-1,00	1,50	0,00	0,00		
	(2,38)	(1,50)	(-2,24;0,24)	(2,12)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,43	
			-0,43			0,00	(-1,72;0,87)	
			0,0890			n. b.	0,4130	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	1,32	0,61	-0,69	0,63	1,00	0,38		
	(1,95)	(0,98)	(-1,59;0,22)	(1,77)	(1,85)	(-0,88;1,63)	-0,56	
			-0,36			0,20	(-1,34;0,22)	
			0,1269			0,5040	0,1493	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 0,33 (0,58)	3 0,33 (-1,10;1,77) n. b. 0,4226	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=194)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q16.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

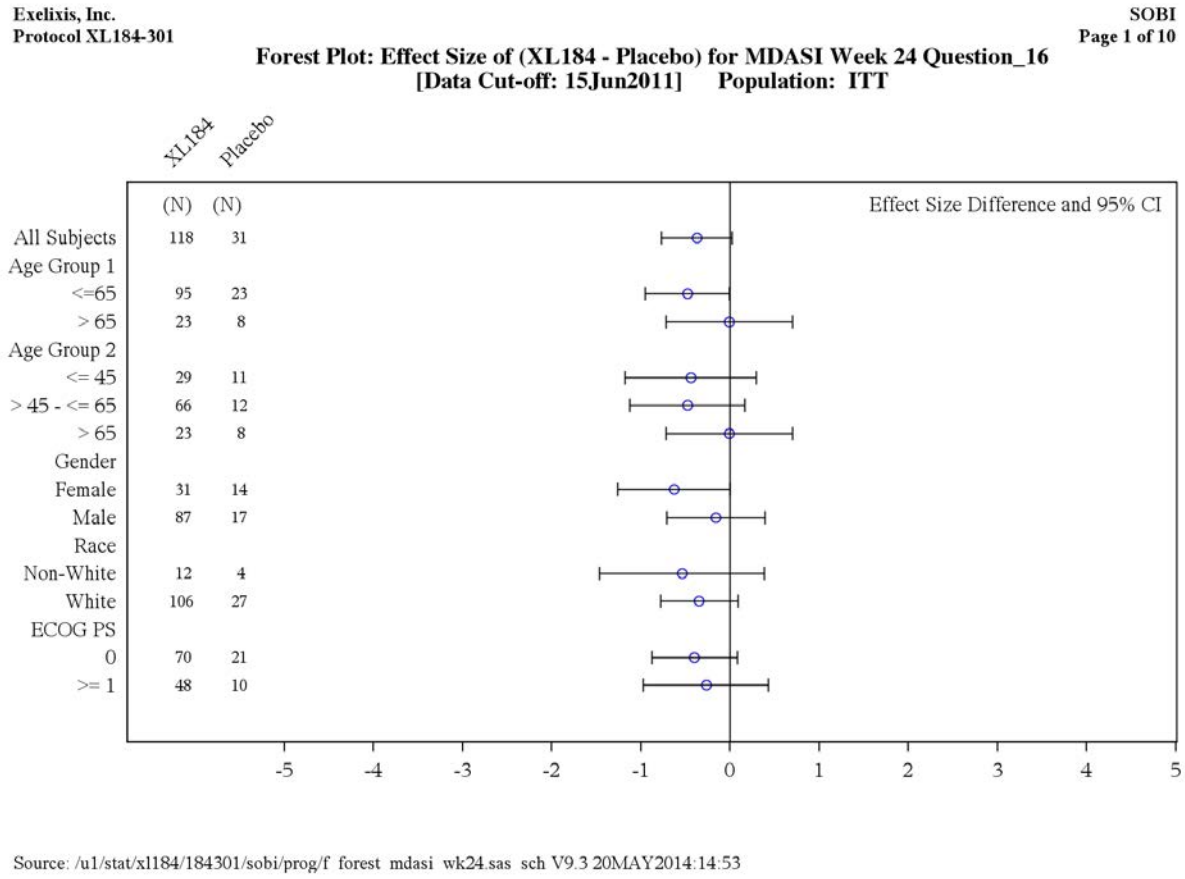


Abbildung 4-175: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

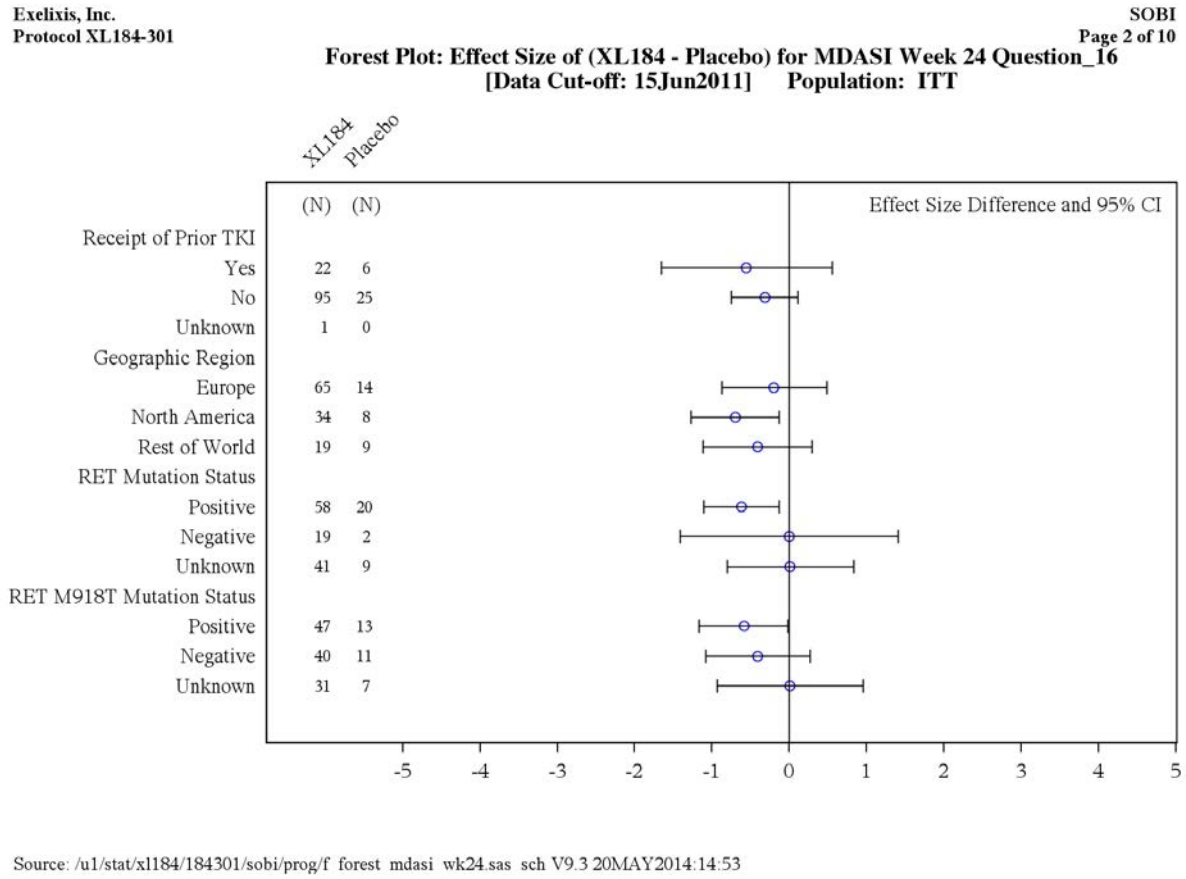


Abbildung 4-176: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

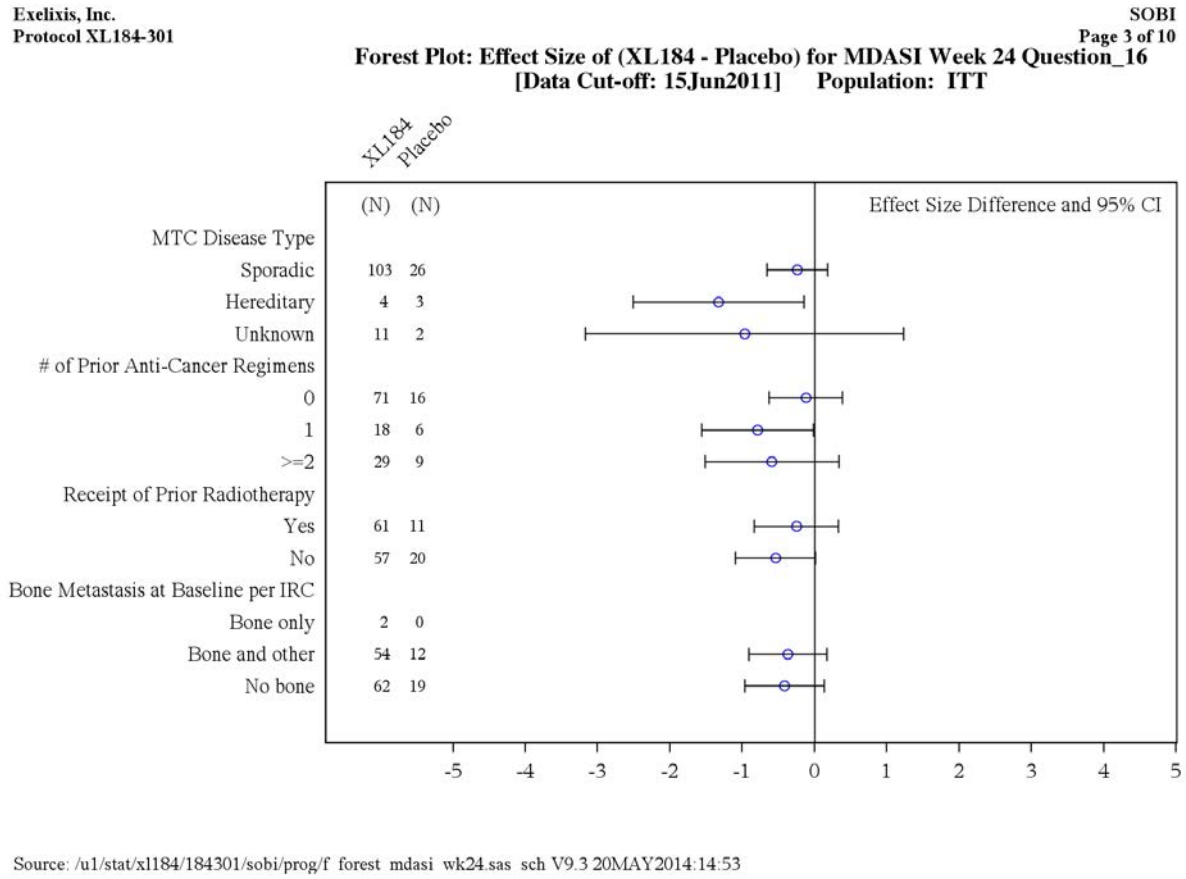


Abbildung 4-177: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

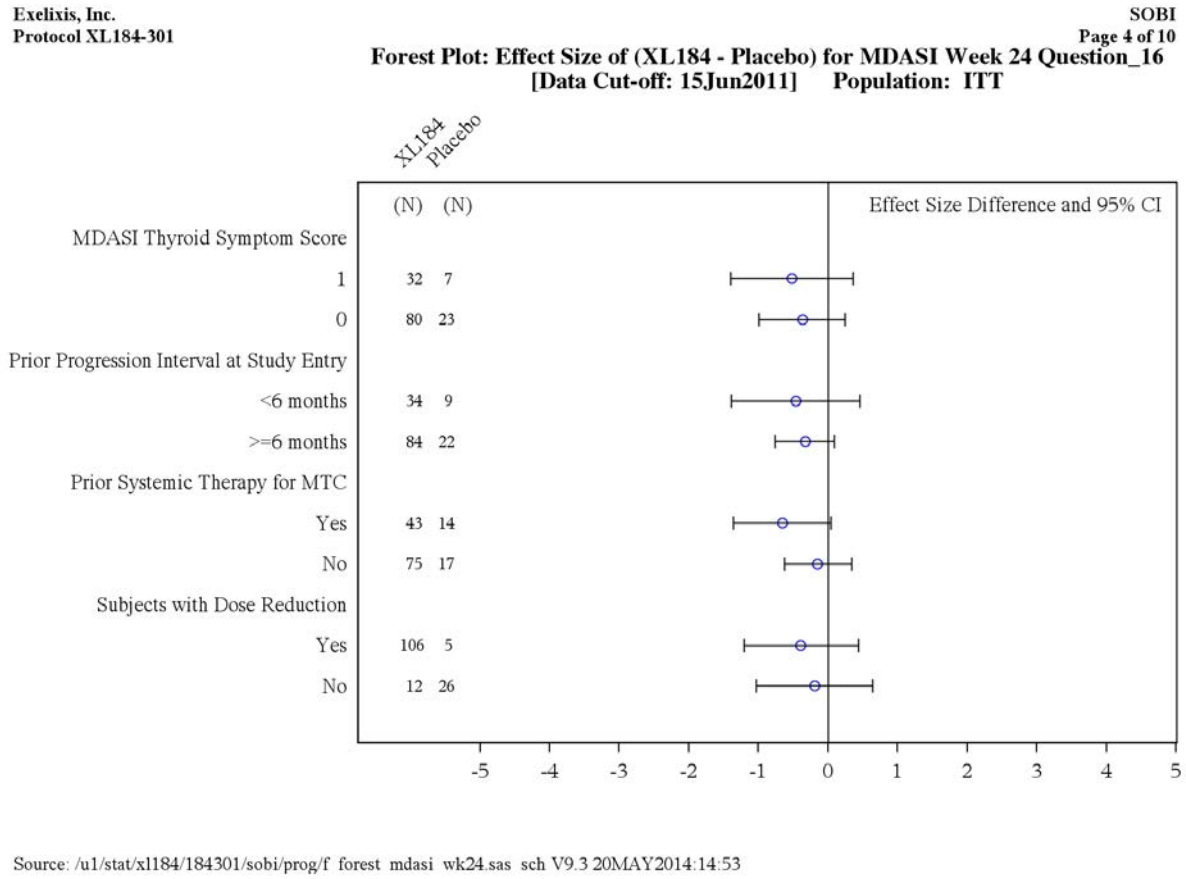


Abbildung 4-178: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

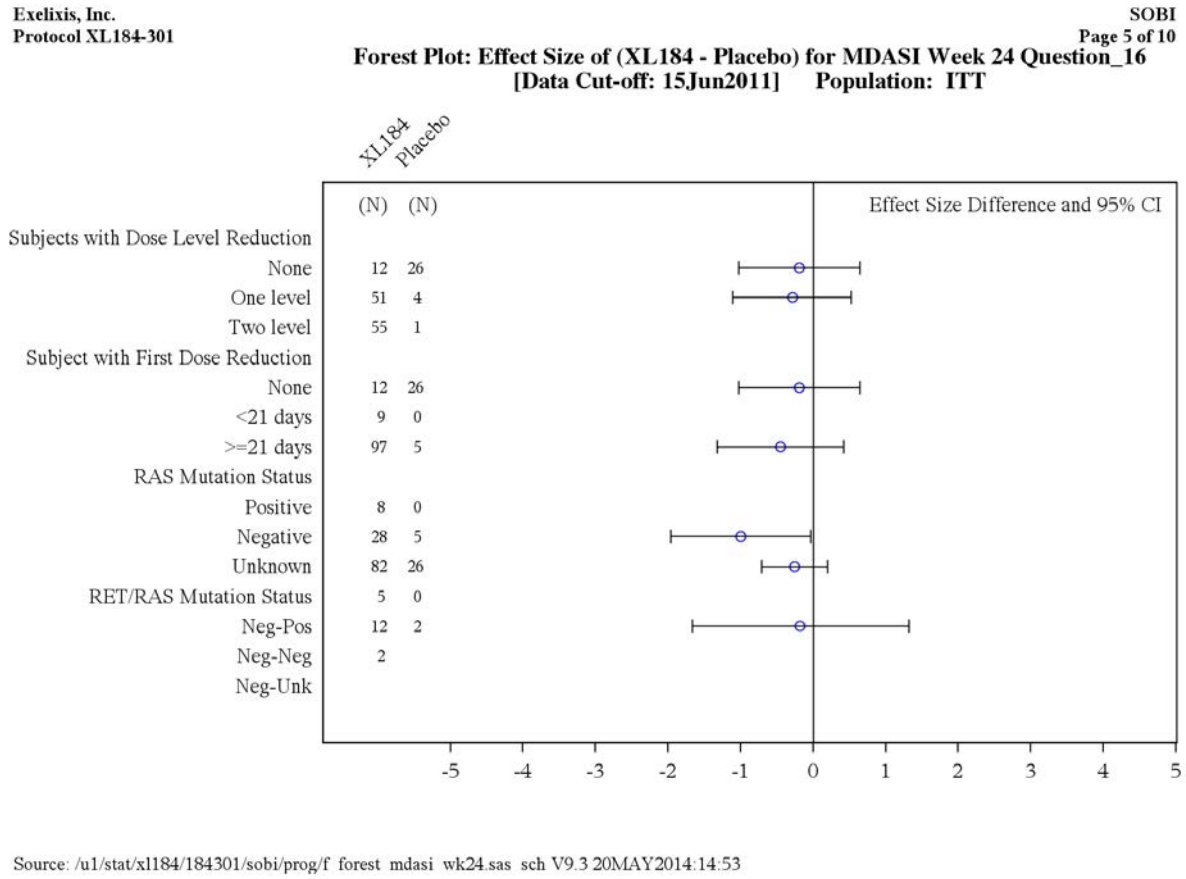


Abbildung 4-179: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24

Quelle: f8.1_q16_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-343: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Herzrasen, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	194	133	118	101	33	31		
	1,48	1,06	-0,36	1,10	1,48	0,39		
	(2,12)	(1,75)	(-0,72; -0,01)	(1,82)	(2,02)	(-0,43; 1,20)	-0,37	
			-0,18			0,19	(-0,77; 0,02)	
			0,0447			0,3386	0,0657	
Altersgruppe 1								
								0,3003
< 65	154	106	95	80	24	23		
	1,62	1,20	-0,39	1,19	1,92	0,61		
	(2,18)	(1,89)	(-0,82; 0,04)	(1,89)	(2,19)	(-0,37; 1,59)	-0,48	
			-0,19			0,29	(-0,95; -0,01	
			0,0732			0,2120	0,0460	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	0,93	0,52	-0,26	0,76	0,33	-0,25		
	(1,82)	(0,85)	(-0,79; 0,26)	(1,55)	(0,71)	(-1,97; 1,47)	-0,01	
			-0,15			-0,14	(-0,72; 0,70)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3140			0,7406	0,9857	
Altersgruppe 2								
								0,5982
<=45	49	33	29	30	12	11		
	1,57	1,61	-0,21	0,87	1,83	0,64		
	(2,05)	(2,15)	(-0,98; 0,57)	(1,63)	(2,08)	(-0,50; 1,77)	-0,44	
			-0,11			0,33	(-1,18; 0,29)	
			0,5897			0,2400	0,2308	
45 - 65	105	73	66	50	12	12		
	1,65	1,01	-0,47	1,38	2,00	0,58		
	(2,24)	(1,75)	(-0,99; 0,05)	(2,02)	(2,37)	(-1,18; 2,35)	-0,48	
			-0,22			0,27	(-1,13; 0,16)	
			0,0776			0,4822	0,1373	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	0,93	0,52	-0,26	0,76	0,33	-0,25		
	(1,82)	(0,85)	(-0,79; 0,26)	(1,55)	(0,71)	(-1,97; 1,47)	-0,01	
			-0,15			-0,14	(-0,72; 0,70)	
			0,3140			0,7406	0,9857	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,1406
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	2,21	1,61	-0,74	1,43	2,29	0,79		
	(2,60)	(2,34)	(-1,66; 0,18)	(2,09)	(2,46)	(-0,30; 1,88)	-0,63	
			-0,31			0,32	(-1,26; -0,00)	
			0,1093			0,1435	0,0483	
Männer	137	95	87	66	19	17		
	1,18	0,84	-0,23	0,92	0,89	0,06		
	(1,82)	(1,41)	(-0,59; 0,13)	(1,66)	(1,41)	(-1,21; 1,32)	-0,16	
			-0,13			0,03	(-0,71; 0,39)	
			0,2132			0,9227	0,5571	
Ethnie								
								0,6539
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	1,95	0,62	-0,75	0,91	0,80	0,50		
	(2,64)	(0,87)	(-1,97; 0,47)	(1,38)	(0,84)	(-0,42; 1,42)	-0,54	
			-0,33			0,22	(-1,47; 0,38)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2016			0,1817	0,2278	
Kaukasisch	173	120	106	90	28	27		
	1,42	1,11	-0,32	1,12	1,61	0,37		
	(2,05)	(1,82)	(-0,70; 0,06)	(1,88)	(2,15)	(-0,57; 1,31)	-0,35	
			-0,16			0,19	(-0,78; 0,09)	
			0,0949			0,4246	0,1199	
ECOG-PS								
								0,6979
0	113	77	70	53	21	21		
	1,36	1,05	-0,33	1,08	1,52	0,52		
	(2,15)	(1,90)	(-0,81; 0,15)	(2,08)	(2,04)	(-0,54; 1,59)	-0,40	
			-0,15			0,25	(-0,88; 0,08)	
			0,1748			0,3166	0,1038	
≥1	81	56	48	48	12	10		
	1,64	1,07	-0,42	1,13	1,42	0,10		
	(2,08)	(1,55)	(-0,97; 0,13)	(1,51)	(2,07)	(-1,35; 1,55)	-0,27	
			-0,22			0,05	(-0,98; 0,43)	
			0,1331			0,8793	0,4400	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6987
Ja	36	28	22	24	6	6		
	1,75	1,50	-0,23	0,88	1,17	0,83		
	(2,21)	(2,12)	(-1,23; 0,78)	(1,33)	(2,86)	(-1,31; 2,98)	-0,56	
			-0,12			0,44	(-1,66; 0,55)	
			0,6429			0,3632	0,3102	
Nein	155	104	95	76	27	25		
	1,39	0,92	-0,38	1,17	1,56	0,28		
	(2,10)	(1,63)	(-0,76; 0,01)	(1,97)	(1,85)	(-0,66; 1,22)	-0,32	
			-0,18			0,14	(-0,75; 0,11)	
			0,0531			0,5454	0,1400	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	2,67	3,00	-2,00	1,00				
	(2,52)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,6544
Europa	111	72	65	55	15	14		
	1,48	1,32	-0,26	1,29	1,40	0,14		
	(2,12)	(1,94)	(-0,81; 0,29)	(1,82)	(1,92)	(-1,47; 1,76)	-0,20	
			-0,13			0,07	(-0,87; 0,48)	
			0,3466			0,8514	0,5577	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,21	0,57	-0,41	0,52	0,78	0,88		
	(2,02)	(1,47)	(-0,82; 0,00)	(1,43)	(1,72)	(-0,64; 2,39)	-0,70	
			-0,22			0,48	(-1,27; -0,13)	
			0,0507			0,2133	0,0170	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,08	1,16	-0,63	1,60	2,33	0,33		
	(2,33)	(1,38)	(-1,65; 0,39)	(2,32)	(2,35)	(-0,88; 1,55)	-0,41	
			-0,27			0,14	(-1,12; 0,29)	
			0,2092			0,5447	0,2359	
RET-Mutationsstatus								
								0,2955

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	96	66	58	58	21	20		
	1,44	0,97	-0,60	1,40	1,71	0,70		
	(2,10)	(1,59)	(-1,09; -0,12)	(2,09)	(1,98)	(-0,42; 1,82)	-0,62	
			-0,29			0,33	(-1,11; -0,13)	
			0,0151			0,2052	0,0135	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	1,30	0,78	0,00	0,80	2,50	0,00		
	(1,99)	(1,28)	(-0,87; 0,87)	(1,75)	(3,54)	(0,00; 0,00)	0,00	
			0,00			0,00	(-1,41; 1,41)	
			1,0000			n. b.	1,0000	
Unbekannt	68	44	41	33	10	9		
	1,62	1,34	-0,20	0,67	0,80	-0,22		
	(2,24)	(2,16)	(-0,88; 0,49)	(1,16)	(1,87)	(-1,80; 1,35)	0,01	
			-0,10			-0,11	(-0,80; 0,83)	
			0,5681			0,7531	0,9728	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5406
Positiv	74	52	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,16	0,98	-0,30	1,29	1,71	0,85		
	(1,90)	(1,65)	(-0,81; 0,21)	(1,98)	(2,13)	(-0,28; 1,97)	-0,59	
			-0,15			0,44	(-1,17; -0,02)	
			0,2475			0,1276	0,0435	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	1,59	0,73	-0,53	0,77	1,25	0,27		
	(2,07)	(1,16)	(-1,09; 0,04)	(1,72)	(1,96)	(-1,46; 2,00)	-0,41	
			-0,27			0,14	(-1,08; 0,27)	
			0,0658			0,7324	0,2351	
Unbekannt	52	36	31	30	7	7		
	1,79	1,58	-0,26	1,17	1,43	-0,29		
	(2,45)	(2,35)	(-1,17; 0,65)	(1,72)	(2,15)	(-2,47; 1,90)	0,01	
			-0,12			-0,13	(-0,93; 0,95)	
			0,5661			0,7596	0,9787	
MTC-Form								
								0,1317
Sporadisch	169	115	103	84	28	26		
	1,46	1,04	-0,24	1,05	1,39	0,23		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,04)	(1,68)	(-0,59; 0,10)	(1,82)	(2,15)	(-0,71; 1,17)	-0,24	
			-0,12			0,12	(-0,66; 0,18)	
			0,1653			0,6191	0,2558	
Hereditär	10	6	4	8	3	3		
	1,70	1,17	-2,25	1,75	2,00	1,00		
	(2,36)	(1,83)	(-4,97; 0,47)	(2,55)	(1,00)	(-1,48; 3,48)	-1,33	
			-0,92			0,41	(-2,51; -0,15)	
			0,0780			0,2254	0,0337	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	1,53	1,17	-0,82	1,00	2,00	1,50		
	(2,90)	(2,48)	(-2,96; 1,32)	(1,00)	(1,41)	(-17,6; 20,56)	-0,97	
			-0,34			0,63	(-3,17; 1,23)	
			0,4146			0,5000	0,3525	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,4058
0	116	79	71	53	18	16		
	1,24	0,80	-0,31	1,34	1,50	-0,06		
	(1,91)	(1,34)	(-0,69; 0,07)	(2,23)	(1,86)	(-1,49; 1,36)	-0,12	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,15			-0,03	(-0,63; 0,38)	
			0,1110			0,9266	0,6298	
1	31	21	18	18	6	6		
	1,52	0,90	-1,11	1,00	0,67	0,33		
	(2,06)	(1,45)	(-1,91; -0,31)	(1,28)	(0,82)	(-0,21; 0,88)	-0,79	
			-0,61			0,18	(-1,56; -0,02)	
			0,0092			0,1747	0,0437	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	2,04	1,79	-0,03	0,73	2,00	1,22		
	(2,55)	(2,50)	(-1,06; 0,99)	(1,17)	(2,78)	(-0,26; 2,70)	-0,59	
			-0,02			0,57	(-1,52; 0,34)	
			0,9458			0,0929	0,2051	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,5151
Ja	96	68	61	47	13	11		
	1,40	1,01	0,02	1,32	1,85	0,55		
	(2,11)	(1,88)	(-0,42; 0,45)	(2,05)	(2,23)	(-1,29; 2,38)	-0,25	
			0,01			0,26	(-0,84; 0,33)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,9398			0,5231	0,3916	
Nein	98	65	57	54	20	20		
	1,56	1,11	-0,77	0,91	1,25	0,30		
	(2,14)	(1,62)	(-1,34; -0,20)	(1,59)	(1,89)	(-0,61; 1,21)	-0,54	
			-0,39			0,15	(-1,10; 0,01)	
			0,0086			0,4996	0,0523	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,8206
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	1,00	1,50	0,50	1,00				
	(1,41)	(2,12)	(-5,85; 6,85)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	96	61	54	46	13	12		
	1,29	0,93	0,04	1,09	1,69	0,75		
	(2,03)	(1,63)	(-0,39; 0,46)	(1,74)	(2,18)	(-0,50; 2,00)	-0,37	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,02			0,39	(-0,91; 0,17)	
			0,8627			0,2118	0,1780	
Keine Knochenmetastasen	95	70	62	54	20	19		
	1,69	1,16	-0,74	1,11	1,35	0,16		
	(2,23)	(1,86)	(-1,30; -0,18)	(1,93)	(1,95)	(-0,99; 1,31)	-0,42	
			-0,35			0,07	(-0,97; 0,13)	
			0,0102			0,7764	0,1305	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3249
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	3,23	1,97	-1,25	2,90	3,71	0,14		
	(2,70)	(2,36)	(-2,21; -0,29)	(2,64)	(2,69)	(-2,99; 3,28)	-0,52	
			-0,47			0,05	(-1,40; 0,36)	
			0,0124			0,9148	0,2398	
Niedrig	127	80	80	78	23	23		
	0,74	0,65	0,03	0,59	1,00	0,48		
	(1,27)	(1,14)	(-0,31; 0,36)	(1,11)	(1,35)	(-0,33; 1,29)	-0,37	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,02			0,40	(-0,99; 0,24)	
			0,8813			0,2353	0,2296	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8271
<6 Monate	65	38	34	30	10	9		
	1,23	0,82	0,00	1,23	2,90	0,89		
	(1,90)	(1,35)	(-0,70; 0,70)	(1,96)	(2,69)	(-1,70; 3,48)	-0,46	
			0,00			0,46	(-1,39; 0,46)	
			1,0000			0,4517	0,3173	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	1,61	1,16	-0,51	1,06	0,87	0,18		
	(2,23)	(1,89)	(-0,93; -0,10)	(1,78)	(1,29)	(-0,52; 0,89)	-0,33	
			-0,25			0,09	(-0,76; 0,09)	
			0,0165			0,5980	0,1216	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,2252
Ja	70	49	43	46	14	14		
	1,80	1,43	-0,37	0,80	1,57	0,93		

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,34)	(2,24)	(-1,11; 0,37)	(1,19)	(2,31)	(0,01; 1,85)	-0,66	
			-0,19			0,47	(-1,36; 0,04)	
			0,3172			0,0480	0,0649	
Nein	124	84	75	55	19	17		
	1,30	0,85	-0,36	1,35	1,42	-0,06		
	(1,98)	(1,37)	(-0,74; 0,02)	(2,20)	(1,84)	(-1,39; 1,27)	-0,15	
			-0,18			-0,03	(-0,63; 0,34)	
			0,0626			0,9264	0,5461	
RAS Mutationsstatus								
								0,1439
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	1,45	0,90	0,13	1,50				
	(2,07)	(1,10)	(-0,82; 1,07)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,06			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,7627			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	1,87	1,25	-0,50	1,07	3,60	1,60		
	(2,20)	(1,92)	(-1,27; 0,27)	(1,73)	(3,36)	(-1,26; 4,46)	-1,00	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,24			0,76	(-1,96; -0,04)	
			0,1950			0,1951	0,0415	
Unbekannt	138	91	82	85	28	26		
	1,36	1,01	-0,37	1,09	1,11	0,15		
	(2,10)	(1,76)	(-0,81; 0,08)	(1,86)	(1,47)	(-0,72; 1,03)	-0,26	
			-0,18			0,08	(-0,71; 0,20)	
			0,1031			0,7204	0,2620	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	1,75	0,86	0,00	1,50				
	(2,38)	(1,21)	(-1,52; 1,52)	(2,12)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,00			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			1,0000			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	1,32	0,57	-0,33	0,63	2,50	0,00		
	(1,95)	(1,09)	(-1,46; 0,79)	(1,77)	(3,54)	(0,00; 0,00)	-0,18	
			-0,18			0,00	(-1,67; 1,32)	

	Cabozantinib (N=194)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5288			n. b.	0,8017	
Neg-Unb	3	2	2					
	0,00	2,00	2,00					
	(0,00)	(2,83)	(-23,4; 27,41)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q16.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

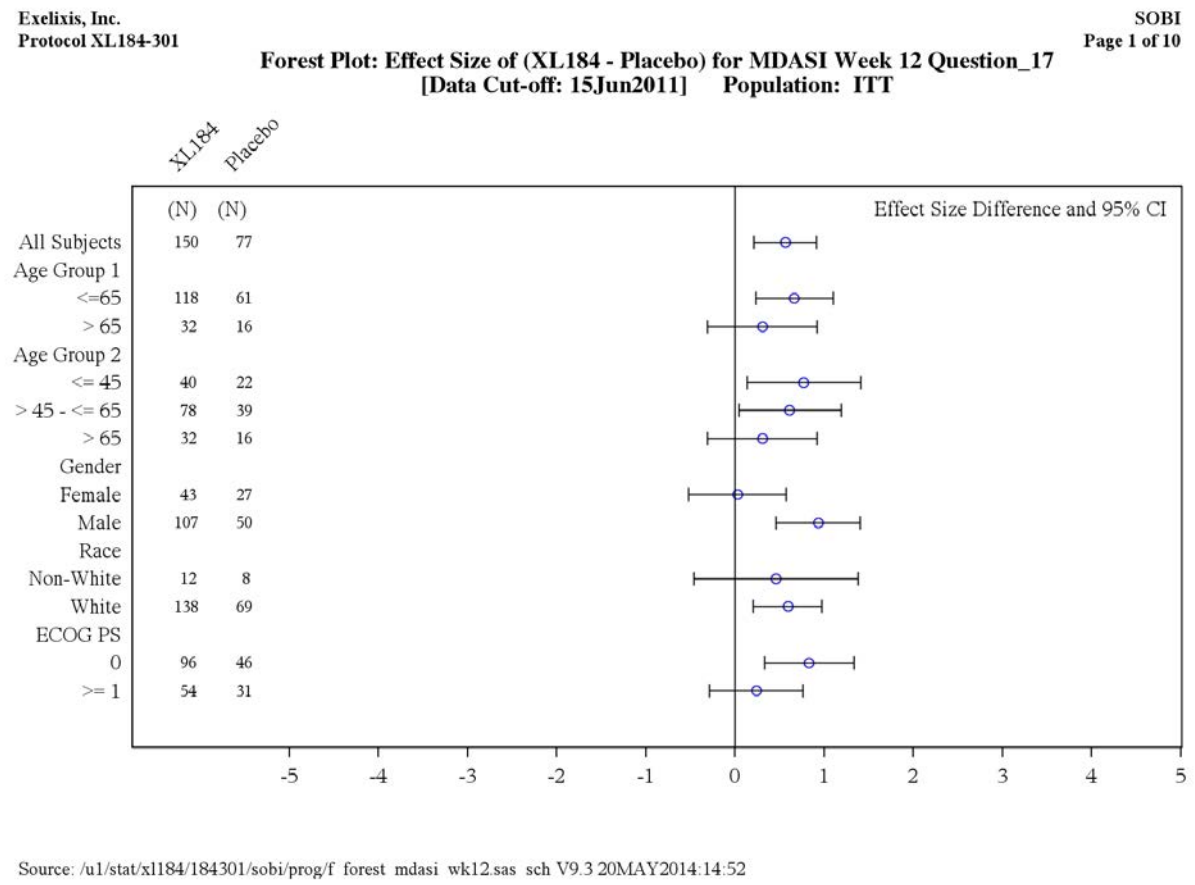


Abbildung 4-180: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12

Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

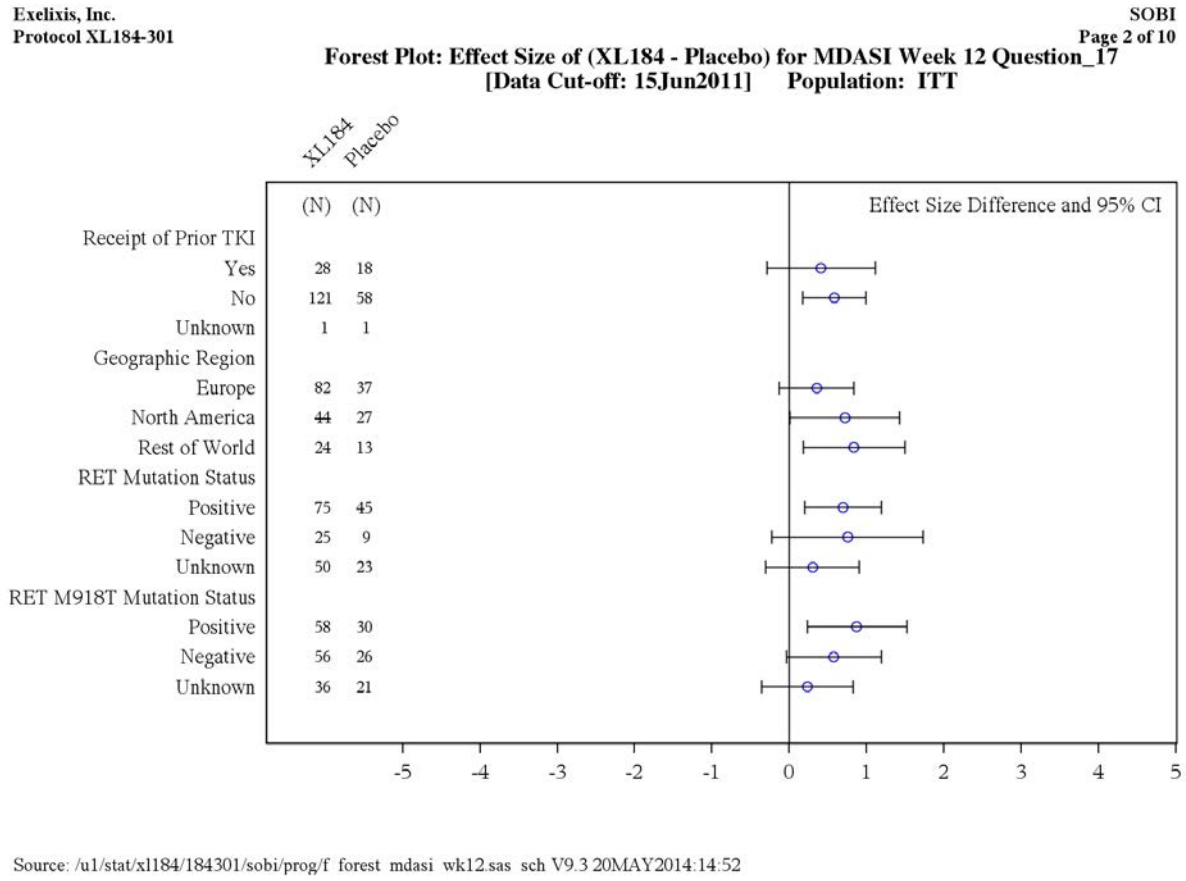


Abbildung 4-181: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12

Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

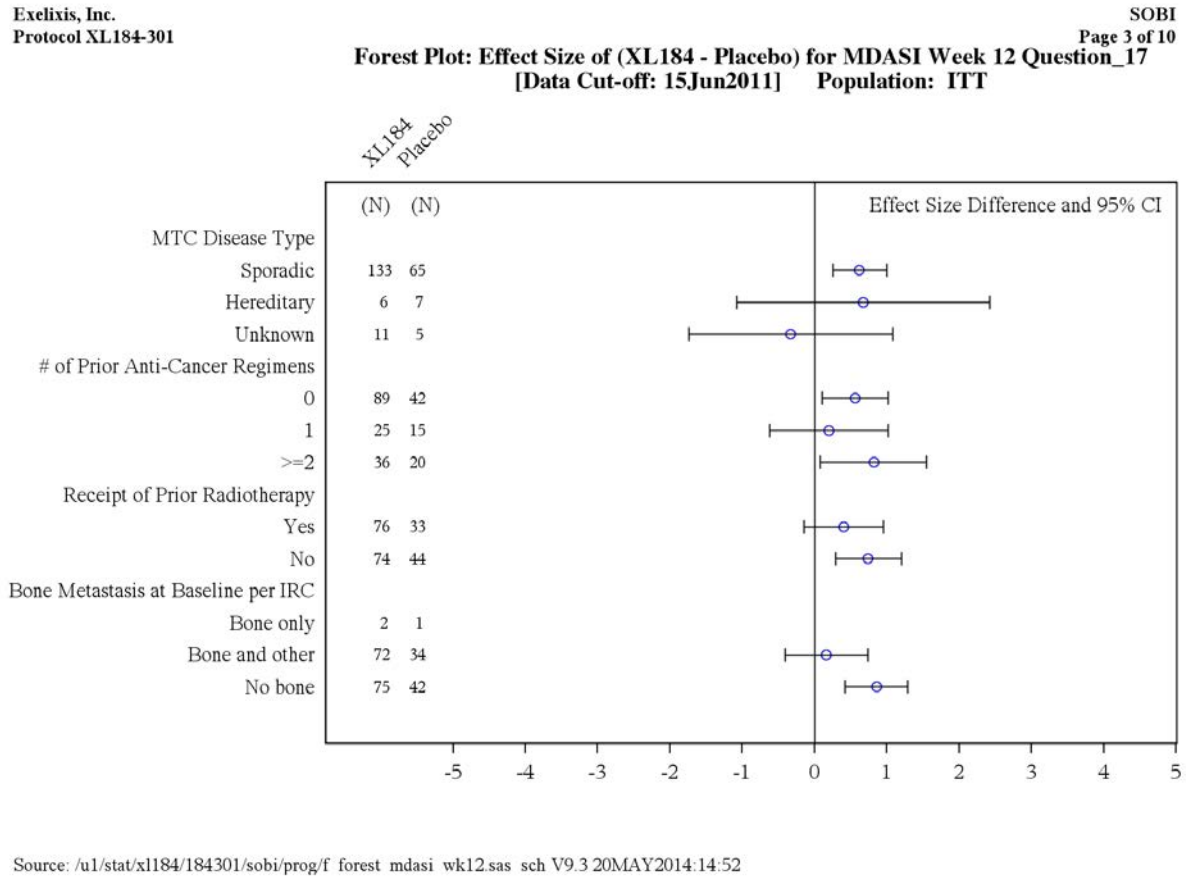


Abbildung 4-182: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12
Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

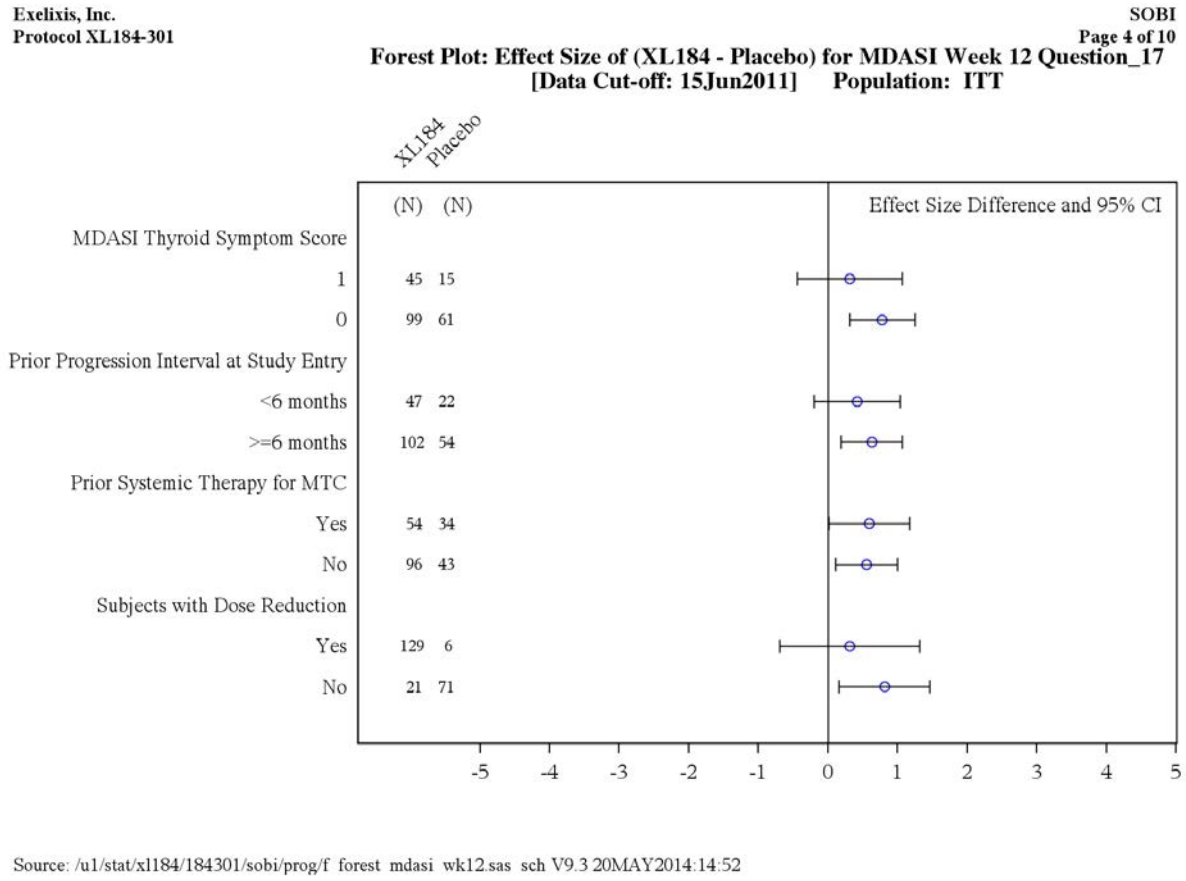


Abbildung 4-183: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12
Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

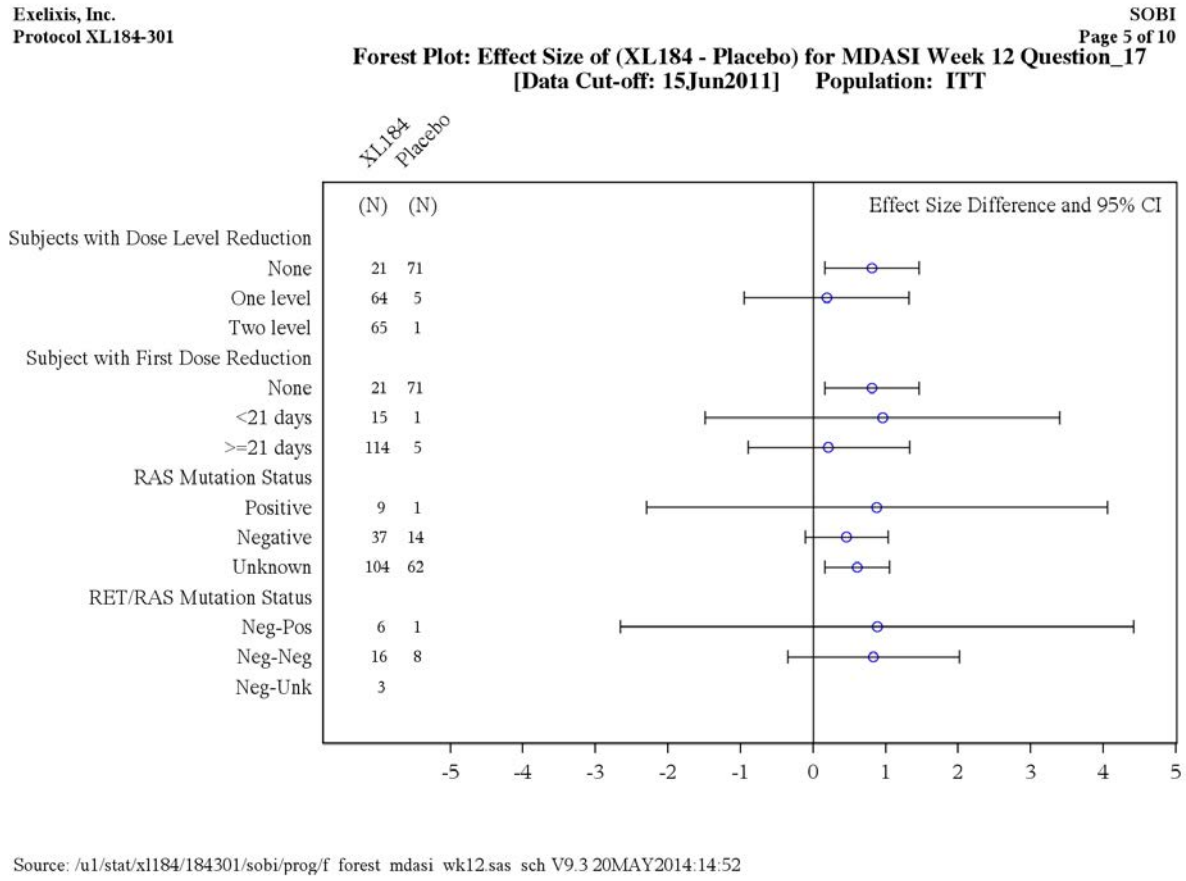


Abbildung 4-184: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12

Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-344: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	193	170	150	101	83	77		
	1,81	3,49	1,73	1,74	2,22	0,36		
	(2,57)	(3,23)	(1,21;2,25)	(2,16)	(2,63)	(-0,28;1,01)	0,56	
			0,71			0,15	(0,21;0,91)	
			<0,0001			0,2643	0,0019	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,6108
≤ 65	153	132	118	80	64	61		
	1,62	3,39	1,91	1,66	2,19	0,43		
	(2,31)	(3,21)	(1,32;2,49)	(2,08)	(2,74)	(-0,31;1,17)	0,66	
			0,85			0,19	(0,23;1,10)	
			<0,0001			0,2538	0,0029	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	2,55	3,82	1,06	2,05	2,32	0,13		
	(3,34)	(3,34)	(-0,09;2,22)	(2,46)	(2,29)	(-1,32;1,57)	0,31	
			0,35			0,04	(-0,31;0,92)	
			0,0700			0,8558	0,3205	
Altersgruppe 2								
								0,8623
≤45	49	44	40	30	24	22		
	1,41	3,05	1,98	1,87	1,88	0,36		
	(2,10)	(2,54)	(1,20;2,75)	(2,11)	(2,77)	(-0,86;1,58)	0,77	
			0,94			0,17	(0,13;1,41)	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,5421	0,0198	
45 - 65	104	88	78	50	40	39		
	1,72	3,57	1,87	1,54	2,38	0,46		
	(2,40)	(3,50)	(1,07;2,68)	(2,07)	(2,73)	(-0,51;1,43)	0,61	
			0,81			0,20	(0,04;1,19)	
			<0,0001			0,3425	0,0360	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	2,55	3,82	1,06	2,05	2,32	0,13		
	(3,34)	(3,34)	(-0,09;2,22)	(2,46)	(2,29)	(-1,32;1,57)	0,31	
			0,35			0,04	(-0,31;0,92)	
			0,0700			0,8558	0,3205	
Geschlecht								
								0,0352
Frauen	56	52	43	35	29	27		
	2,68	3,46	1,44	1,91	3,28	1,37		
	(3,17)	(3,03)	(0,53;2,35)	(2,23)	(3,22)	(-0,01;2,75)	0,03	
			0,51			0,48	(-0,52;0,57)	
			0,0026			0,0522	0,9272	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	137	118	107	66	54	50		
	1,46	3,50	1,84	1,65	1,65	-0,18		
	(2,20)	(3,33)	(1,20;2,48)	(2,13)	(2,07)	(-0,82;0,46)	0,93	
			0,85			-0,08	(0,46;1,40)	
			<0,0001			0,5767	0,0001	
Ethnie								
								0,9525
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	9	8		
	2,67	3,62	2,33	1,82	3,44	0,88		
	(3,68)	(2,90)	(0,70;3,97)	(1,78)	(3,13)	(-2,17;3,92)	0,46	
			0,74			0,28	(-0,46;1,38)	
			0,0093			0,5187	0,3060	
Kaukasisch	172	157	138	90	74	69		
	1,71	3,48	1,67	1,73	2,07	0,30		
	(2,40)	(3,27)	(1,12;2,22)	(2,21)	(2,54)	(-0,36;0,97)	0,59	
			0,72			0,13	(0,20;0,97)	
			<0,0001			0,3623	0,0031	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,2131
0	112	104	96	53	49	46		
	1,49	3,52	2,07	1,51	1,92	0,30		
	(2,16)	(3,26)	(1,45;2,70)	(2,03)	(2,50)	(-0,52;1,13)	0,83	
			0,98			0,14	(0,33;1,33)	
			<0,0001			0,4629	0,0013	
>=1	81	66	54	48	34	31		
	2,26	3,44	1,11	2,00	2,65	0,45		
	(3,01)	(3,21)	(0,19;2,03)	(2,28)	(2,78)	(-0,63;1,53)	0,24	
			0,40			0,16	(-0,29;0,76)	
			0,0190			0,4013	0,3672	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,4170
Ja	36	35	28	24	18	18		
	2,19	3,60	1,68	1,79	2,17	0,61		
	(2,97)	(3,53)	(0,56;2,80)	(1,91)	(3,15)	(-0,97;2,19)	0,41	
			0,64			0,23	(-0,29;1,11)	
			0,0047			0,4266	0,2454	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	154	133	121	76	64	58		
	1,75	3,44	1,69	1,71	2,22	0,29		
	(2,49)	(3,17)	(1,10;2,28)	(2,25)	(2,51)	(-0,44;1,02)	0,58	
			0,70			0,12	(0,17;0,99)	
			<0,0001			0,4240	0,0055	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	0,67	5,00	7,00	3,00	3,00	0,00		
	(1,15)	(2,83)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4404
Europa	111	91	82	55	40	37		
	1,85	3,56	1,56	1,71	2,45	0,73		
	(2,47)	(3,31)	(0,90;2,22)	(2,16)	(2,51)	(-0,16;1,62)	0,35	
			0,66			0,31	(-0,13;0,83)	
			<0,0001			0,1055	0,1500	
Nordamerika	56	55	44	31	29	27		

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,93	3,73	2,18	1,58	2,00	0,37		
	(2,76)	(3,29)	(0,99;3,37)	(2,06)	(3,08)	(-0,91;1,66)	0,72	
			0,86			0,15	(0,01;1,42)	
			0,0006			0,5586	0,0478	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	1,42	2,67	1,46	2,20	2,00	-0,69		
	(2,66)	(2,78)	(0,39;2,52)	(2,43)	(1,96)	(-2,05;0,67)	0,83	
			0,57			-0,27	(0,18;1,49)	
			0,0094			0,2891	0,0146	
RET-Mutationsstatus								
								0,6230
Positiv	96	84	75	58	48	45		
	1,61	3,45	1,95	1,71	2,23	0,36		
	(2,37)	(3,07)	(1,23;2,66)	(2,17)	(2,78)	(-0,54;1,25)	0,69	
			0,85			0,15	(0,20;1,19)	
			<0,0001			0,4264	0,0067	
Negativ	29	29	25	10	9	9		
	2,03	3,62	1,84	2,10	2,22	-0,11		

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,71)	(3,33)	(0,48;3,20)	(2,18)	(2,44)	(-2,33;2,11)	0,75	
			0,71			-0,04	(-0,23;1,73)	
			0,0102			0,9111	0,1269	
Unbekannt	68	57	50	33	26	23		
	2,00	3,47	1,34	1,70	2,19	0,57		
	(2,79)	(3,47)	(0,38;2,30)	(2,19)	(2,50)	(-0,58;1,71)	0,30	
			0,51			0,22	(-0,31;0,90)	
			0,0070			0,3162	0,3337	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5965
Positiv	74	64	58	41	33	30		
	1,28	3,44	2,33	1,44	2,30	0,63		
	(1,96)	(2,86)	(1,61;3,05)	(1,91)	(3,01)	(-0,44;1,71)	0,87	
			1,20			0,33	(0,23;1,52)	
			<0,0001			0,2385	0,0083	
Negativ	67	62	56	30	27	26		
	2,19	3,58	1,54	1,60	1,74	0,00		
	(2,86)	(3,46)	(0,52;2,56)	(2,19)	(1,99)	(-1,09;1,09)	0,57	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,57			0,00	(-0,04;1,19)	
			0,0039			1,0000	0,0682	
Unbekannt	52	44	36	30	23	21		
	2,08	3,43	1,06	2,30	2,65	0,43		
	(2,85)	(3,48)	(0,10;2,01)	(2,39)	(2,72)	(-0,95;1,81)	0,23	
			0,39			0,16	(-0,36;0,82)	
			0,0310			0,5237	0,4337	
MTC-Form								
								0,4384
Sporadisch	168	151	133	84	71	65		
	1,79	3,54	1,77	1,69	2,10	0,25		
	(2,58)	(3,22)	(1,21;2,34)	(2,16)	(2,50)	(-0,42;0,91)	0,62	
			0,72			0,10	(0,25;1,00)	
			<0,0001			0,4609	0,0013	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	2,90	4,43	2,50	3,00	3,43	0,71		
	(2,85)	(3,95)	(-0,73;5,73)	(2,39)	(3,95)	(-3,27;4,70)	0,67	
			0,94			0,27	(-1,08;2,42)	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1037			0,6764	0,4164	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	1,33	2,33	0,73	1,11	2,20	1,40		
	(2,23)	(2,90)	(-0,78;2,23)	(1,62)	(2,39)	(-2,28;5,08)	-0,33	
			0,36			0,69	(-1,74;1,08)	
			0,3069			0,3508	0,6214	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,4809
0	115	99	89	53	47	42		
	1,66	3,09	1,57	1,77	2,23	0,24		
	(2,42)	(3,09)	(0,93;2,21)	(2,33)	(2,46)	(-0,66;1,13)	0,56	
			0,66			0,10	(0,10;1,02)	
			<0,0001			0,5948	0,0182	
1	32	29	25	18	15	15		
	2,13	3,55	1,16	1,72	2,73	0,67		
	(2,67)	(3,20)	(0,03;2,29)	(1,96)	(3,45)	(-1,26;2,59)	0,20	
			0,47			0,27	(-0,62;1,02)	
			0,0455			0,4701	0,6219	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	46	42	36	30	21	20		
	1,98	4,38	2,50	1,70	1,81	0,40		
	(2,87)	(3,46)	(1,19;3,81)	(2,02)	(2,38)	(-0,68;1,48)	0,82	
			0,97			0,16	(0,08;1,55)	
			0,0004			0,4469	0,0307	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,3877
Ja	96	85	76	47	37	33		
	1,89	3,35	1,28	2,02	2,46	0,27		
	(2,62)	(3,29)	(0,47;2,08)	(2,30)	(2,55)	(-0,73;1,28)	0,40	
			0,51			0,11	(-0,15;0,95)	
			0,0024			0,5839	0,1524	
Nein	97	85	74	54	46	44		
	1,74	3,62	2,19	1,50	2,02	0,43		
	(2,53)	(3,19)	(1,54;2,84)	(2,02)	(2,70)	(-0,44;1,31)	0,74	
			0,93			0,18	(0,29;1,20)	
			<0,0001			0,3243	0,0014	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1183
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	1,00	4,50	3,50	5,00	7,00	2,00		
	(1,41)	(6,36)	(-41,0;47,97)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,8456	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	96	81	72	46	38	34		
	1,74	3,30	1,29	1,63	2,68	0,91		
	(2,41)	(3,39)	(0,48;2,10)	(2,13)	(2,86)	(-0,05;1,87)	0,16	
			0,56			0,39	(-0,41;0,74)	
			0,0022			0,0614	0,5743	
Keine Knochenmetastasen	94	86	75	54	44	42		
	1,91	3,64	2,08	1,78	1,70	-0,12		
	(2,77)	(3,07)	(1,40;2,76)	(2,17)	(2,27)	(-1,02;0,78)	0,86	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,81			-0,05	(0,42;1,29)	
			<0,0001			0,7902	0,0002	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,6664
Hoch	57	45	45	21	15	15		
	3,19	4,82	1,73	3,14	4,07	0,73		
	(3,39)	(3,47)	(0,54;2,93)	(2,54)	(2,81)	(-1,54;3,01)	0,31	
			0,54			0,23	(-0,44;1,07)	
			0,0055			0,5012	0,4071	
Niedrig	127	100	99	78	61	61		
	1,22	2,90	1,74	1,35	1,82	0,28		
	(1,87)	(2,95)	(1,17;2,31)	(1,87)	(2,46)	(-0,36;0,92)	0,78	
			0,93			0,15	(0,31;1,25)	
			<0,0001			0,3857	0,0013	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,7080
<6 Monate	65	53	47	30	24	22		
	2,17	3,34	1,57	1,57	1,92	0,45		

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,83)	(3,20)	(0,59;2,56)	(2,14)	(2,41)	(-0,75;1,66)	0,42	
			0,60			0,17	(-0,20;1,04)	
			0,0024			0,4420	0,1759	
≥ 6 Monate	126	116	102	70	58	54		
	1,63	3,59	1,81	1,77	2,29	0,33		
	(2,43)	(3,26)	(1,19;2,44)	(2,15)	(2,72)	(-0,47;1,13)	0,63	
			0,78			0,14	(0,19;1,07)	
			<0,0001			0,4074	0,0051	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,9350
Ja	70	63	54	46	35	34		
	1,90	3,84	1,96	1,67	2,26	0,53		
	(2,69)	(3,39)	(1,03;2,89)	(1,94)	(2,88)	(-0,47;1,53)	0,59	
			0,81			0,22	(0,01;1,17)	
			<0,0001			0,2887	0,0447	
Nein	123	107	96	55	48	43		
	1,76	3,28	1,59	1,80	2,19	0,23		
	(2,51)	(3,13)	(0,96;2,22)	(2,34)	(2,46)	(-0,64;1,11)	0,55	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,65			0,09	(0,11;1,00)	
			<0,0001			0,5946	0,0157	
RAS Mutationsstatus								
								0,9099
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	3,09	5,18	2,78	0,00	0,00	0,00		
	(3,33)	(3,31)	(-0,41;5,97)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,87	
			0,87			0,00	(-2,30;4,05)	
			0,0793			n. b.	0,5428	
Negativ	44	43	37	14	15	14		
	2,18	3,09	1,11	2,79	2,67	-0,21		
	(2,96)	(3,26)	(0,31;1,90)	(2,52)	(1,91)	(-2,00;1,57)	0,46	
			0,39			-0,07	(-0,11;1,03)	
			0,0077			0,7995	0,1108	
Unbekannt	138	116	104	85	67	62		
	1,59	3,47	1,86	1,61	2,15	0,50		
	(2,34)	(3,19)	(1,20;2,51)	(2,07)	(2,77)	(-0,21;1,21)	0,60	
			0,83			0,22	(0,16;1,05)	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,1662	0,0086	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,8276
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,75	4,63	2,83	0,00	0,00	0,00		
	(3,45)	(3,29)	(-1,49;7,16)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,88	
			0,88			0,00	(-2,66;4,42)	
			0,1528			n. b.	0,5522	
Neg-Neg	18	18	16	8	8	8		
	2,00	3,78	1,88	2,63	2,50	-0,13		
	(2,52)	(3,32)	(0,16;3,59)	(2,13)	(2,45)	(-2,71;2,46)	0,83	
			0,78			-0,05	(-0,35;2,01)	
			0,0343			0,9121	0,1606	
Neg-Unb	3 0,33 (0,58)	3 0,00 (0,00)	3 -0,33 (-1,77;1,10) n. b. 0,4226	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=193)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q17.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

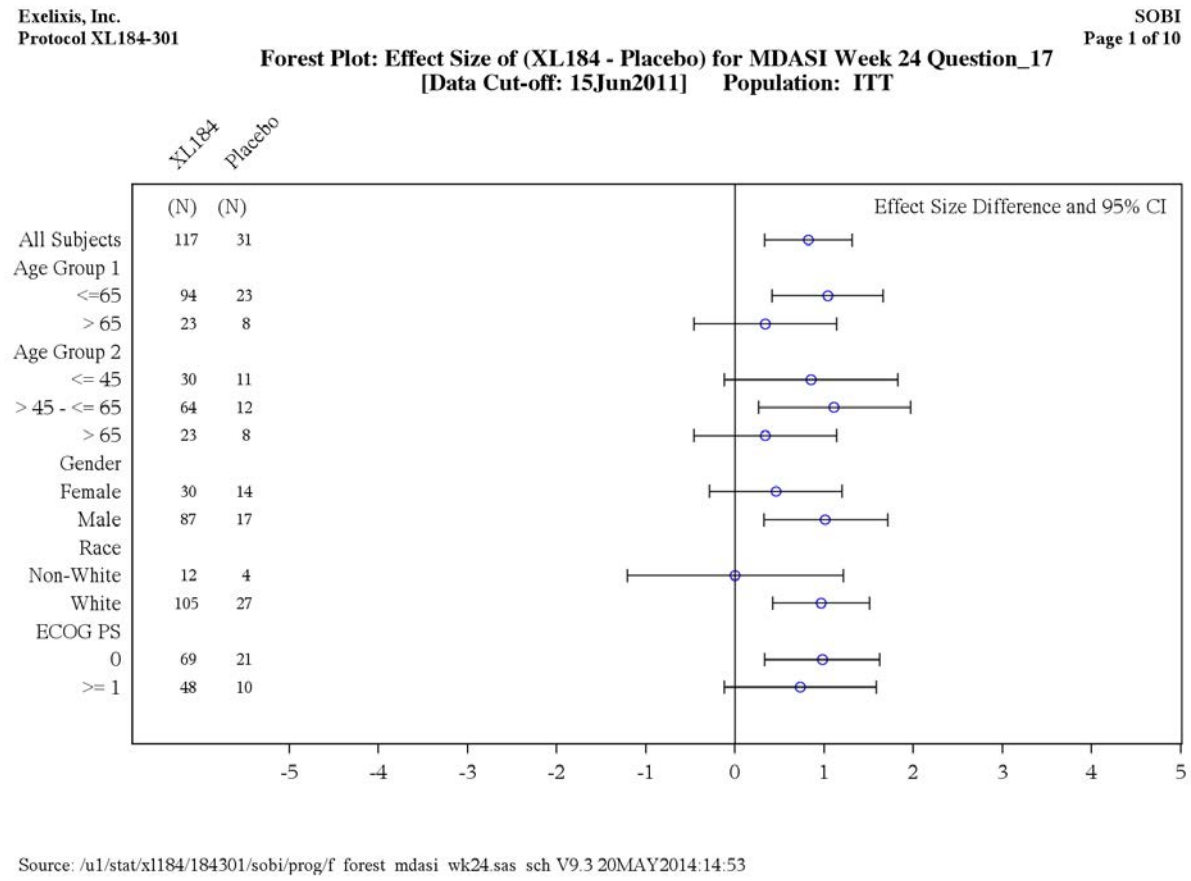


Abbildung 4-185: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24

Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

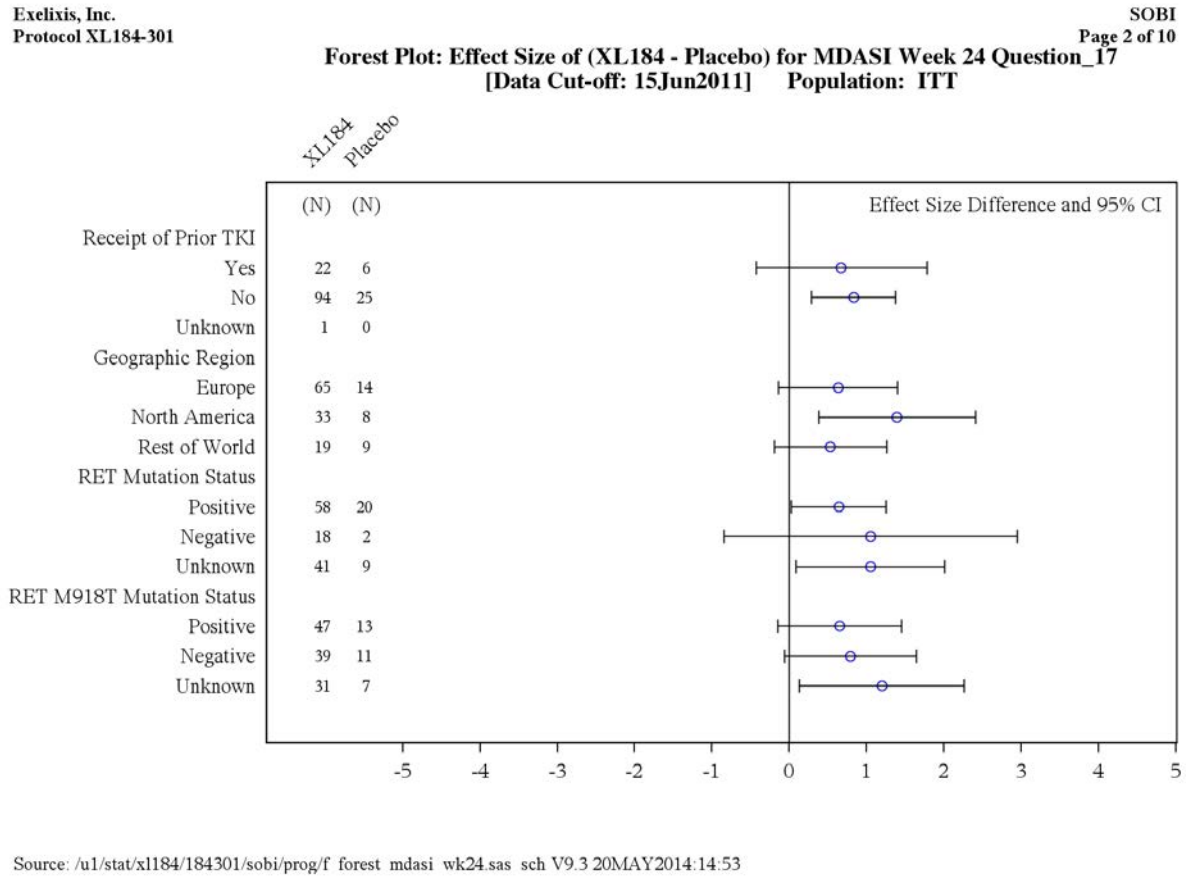


Abbildung 4-186: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24
Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

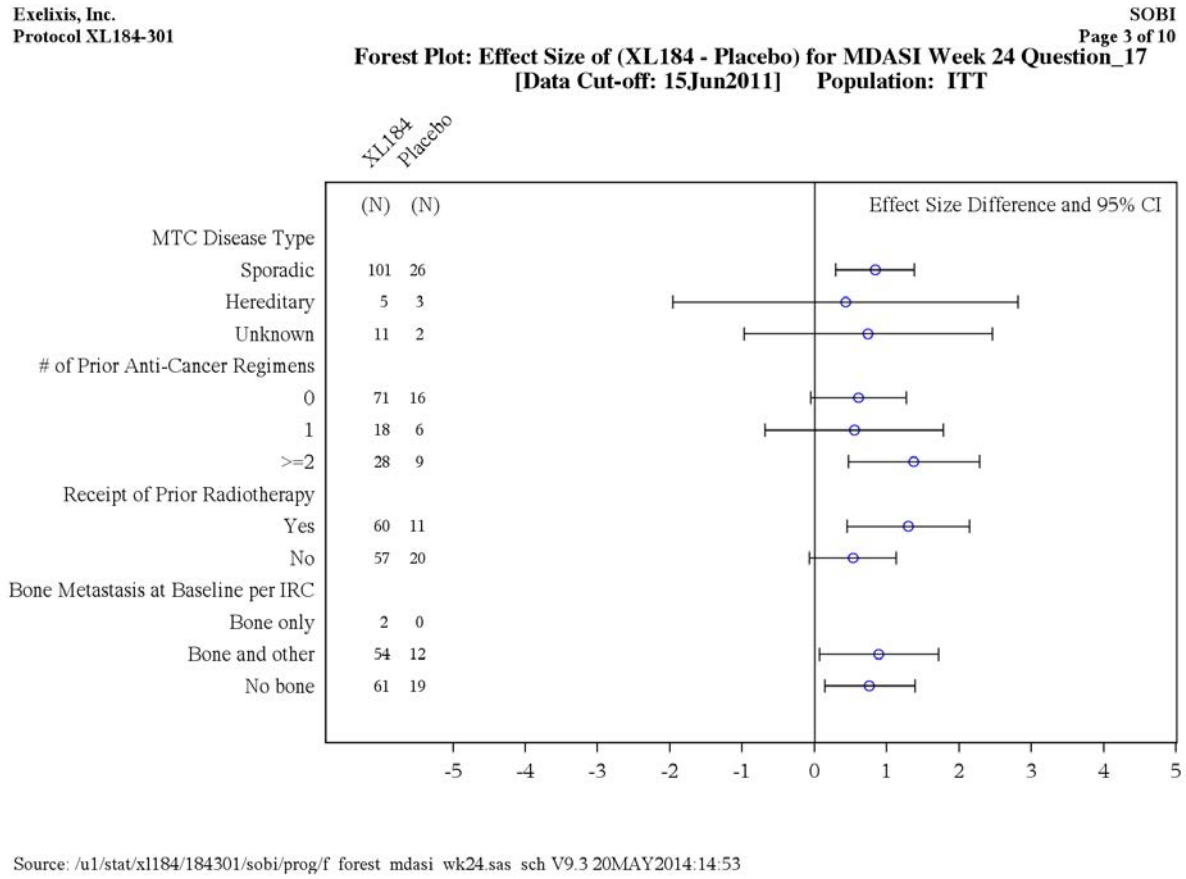


Abbildung 4-187: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24
Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

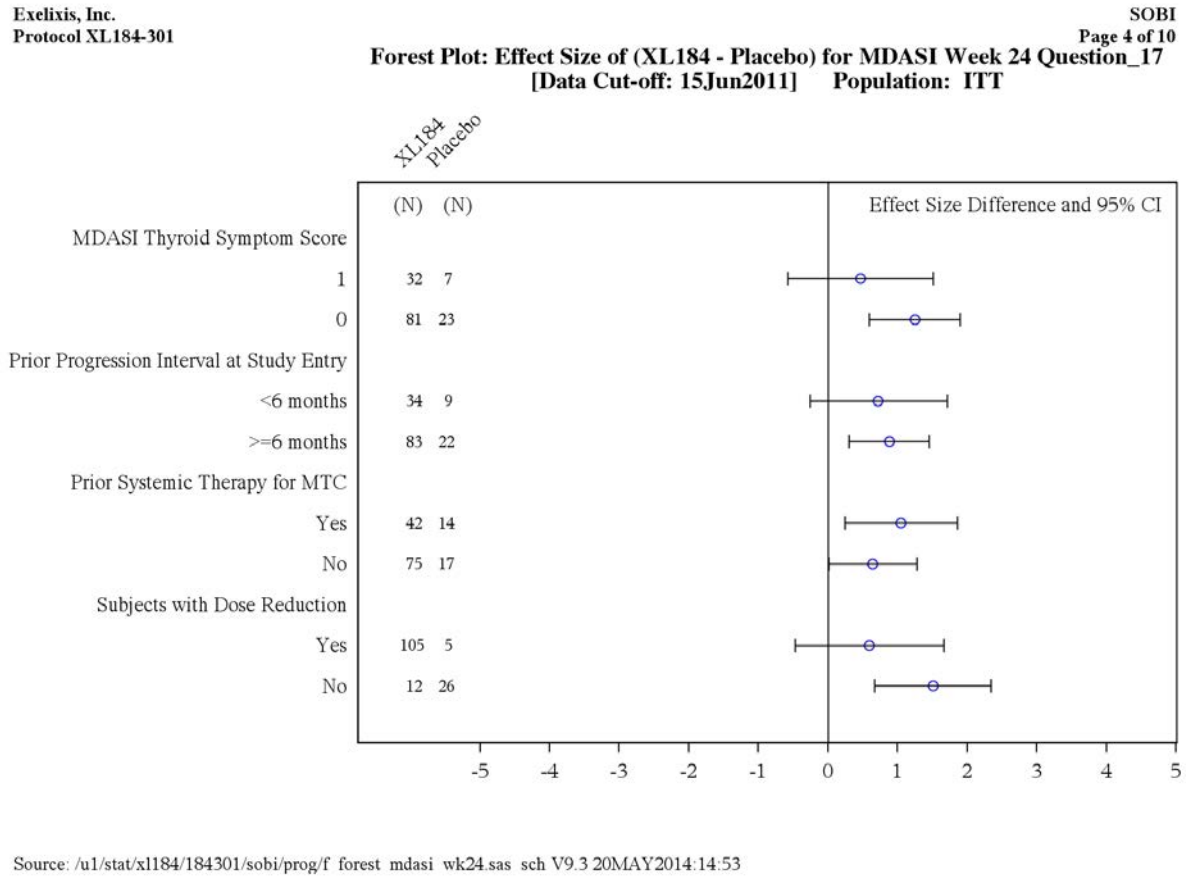


Abbildung 4-188: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24
Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

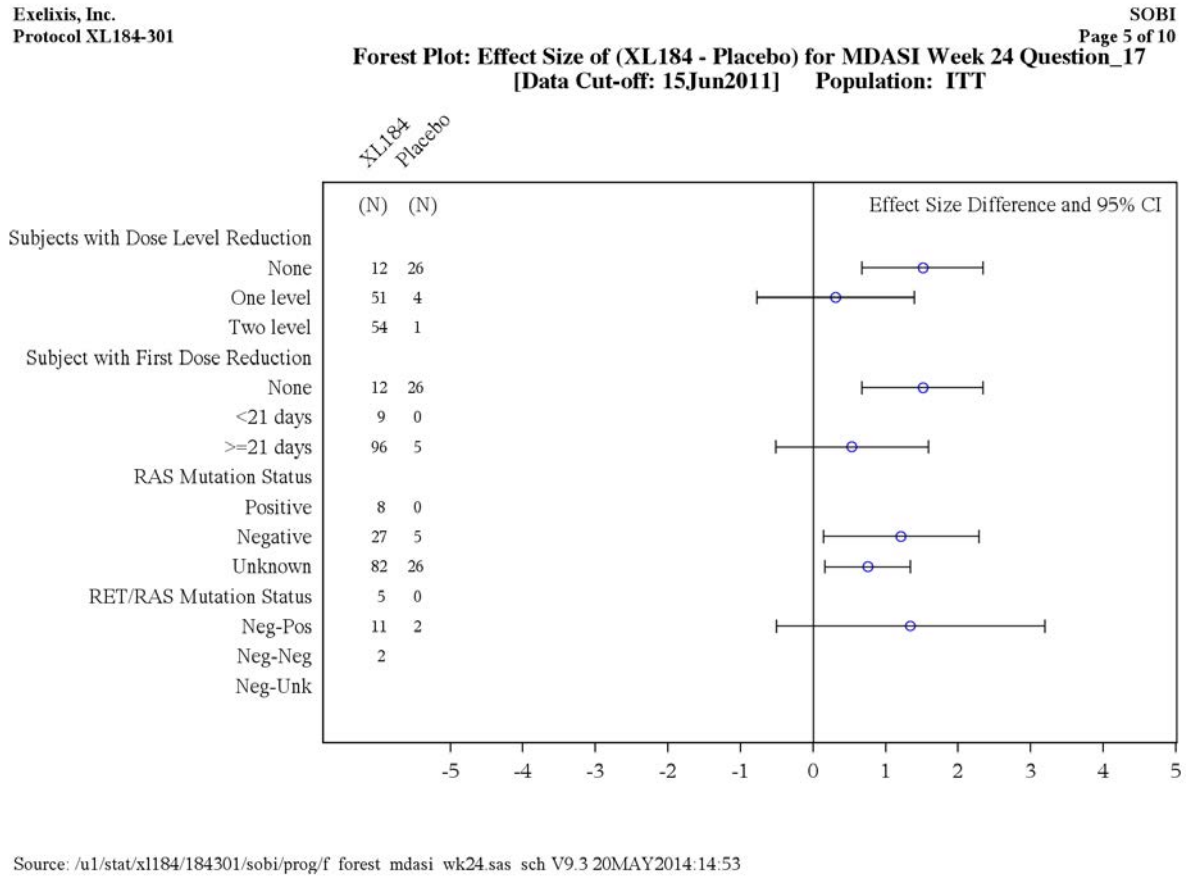


Abbildung 4-189: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24

Quelle: f8.1_q17_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-345: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Probleme durch Frösteln, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	193	134	117	101	33	31		
	1,81	3,18	1,52	1,74	1,73	-0,48		
	(2,57)	(3,10)	(0,95; 2,10)	(2,16)	(2,31)	(-1,38; 0,41)	0,82	
			0,62			-0,20	(0,33; 1,31)	
			<0,0001			0,2772	0,0012	
Altersgruppe 1								
								0,3776
< 65	153	107	94	80	24	23		
	1,62	3,15	1,57	1,66	1,46	-0,74		
	(2,31)	(3,12)	(0,92; 2,23)	(2,08)	(2,21)	(-1,73; 0,26)	1,04	
			0,71			-0,33	(0,41; 1,66)	
			<0,0001			0,1376	0,0014	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	2,55	3,30	1,30	2,05	2,44	0,25		
	(3,34)	(3,07)	(0,02; 2,58)	(2,46)	(2,55)	(-2,10; 2,60)	0,34	
			0,43			0,08	(-0,46; 1,14)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0462			0,8089	0,3873	
Altersgruppe 2								
								0,6210
<=45	49	34	30	30	12	11		
	1,41	2,88	1,07	1,87	1,17	-0,73		
	(2,10)	(2,73)	(0,01; 2,12)	(2,11)	(2,55)	(-2,72; 1,27)	0,85	
			0,51			-0,35	(-0,12; 1,82)	
			0,0478			0,4355	0,0834	
45 - 65	104	73	64	50	12	12		
	1,72	3,27	1,81	1,54	1,75	-0,75		
	(2,40)	(3,29)	(0,98; 2,65)	(2,07)	(1,86)	(-1,77; 0,27)	1,11	
			0,79			-0,33	(0,26; 1,97)	
			<0,0001			0,1333	0,0114	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	2,55	3,30	1,30	2,05	2,44	0,25		
	(3,34)	(3,07)	(0,02; 2,58)	(2,46)	(2,55)	(-2,10; 2,60)	0,34	
			0,43			0,08	(-0,46; 1,14)	
			0,0462			0,8089	0,3873	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,4738
Frauen	56	38	30	35	14	14		
	2,68	3,79	0,73	1,91	1,50	-0,57		
	(3,17)	(3,39)	(-0,57; 2,04)	(2,23)	(2,71)	(-2,05; 0,91)	0,46	
			0,26			-0,20	(-0,29; 1,20)	
			0,2609			0,4193	0,2205	
Männer	137	96	87	66	19	17		
	1,46	2,94	1,79	1,65	1,89	-0,41		
	(2,20)	(2,96)	(1,16; 2,43)	(2,13)	(2,02)	(-1,65; 0,82)	1,01	
			0,82			-0,19	(0,32; 1,71)	
			<0,0001			0,4894	0,0049	
Ethnie								
								0,2235
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,67	1,54	0,00	1,82	2,20	0,00		
	(3,68)	(1,81)	(-2,15; 2,15)	(1,78)	(1,79)	(-2,60; 2,60)	0,00	
			0,00			0,00	(-1,21; 1,21)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,0000			1,0000	1,0000	
Kaukasisch	172	121	105	90	28	27		
	1,71	3,36	1,70	1,73	1,64	-0,56		
	(2,40)	(3,16)	(1,10; 2,29)	(2,21)	(2,41)	(-1,56; 0,45)	0,96	
			0,73			-0,24	(0,42; 1,51)	
			<0,0001			0,2674	0,0006	
ECOG-PS								
								0,9604
0	112	77	69	53	21	21		
	1,49	3,23	1,74	1,51	1,24	-0,33		
	(2,16)	(3,16)	(1,05; 2,43)	(2,03)	(2,17)	(-1,40; 0,74)	0,98	
			0,82			-0,16	(0,33; 1,62)	
			<0,0001			0,5235	0,0034	
≥1	81	57	48	48	12	10		
	2,26	3,11	1,21	2,00	2,58	-0,80		
	(3,01)	(3,04)	(0,20; 2,22)	(2,28)	(2,39)	(-2,73; 1,13)	0,73	
			0,44			-0,29	(-0,12; 1,58)	
			0,0202			0,3732	0,0919	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8777
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,19	3,32	1,09	1,79	1,00	-0,67		
	(2,97)	(3,30)	(-0,38; 2,56)	(1,91)	(1,26)	(-1,94; 0,60)	0,67	
			0,42			-0,26	(-0,43; 1,78)	
			0,1385			0,2354	0,2195	
Nein	154	105	94	76	27	25		
	1,75	3,10	1,55	1,71	1,89	-0,44		
	(2,49)	(3,03)	(0,93; 2,18)	(2,25)	(2,47)	(-1,54; 0,66)	0,83	
			0,64			-0,18	(0,28; 1,37)	
			<0,0001			0,4168	0,0035	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	0,67	8,00	8,00	3,00				
	(1,15)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,3305
Europa	111	73	65	55	15	14		
	1,85	3,25	1,22	1,71	1,73	-0,29		
	(2,47)	(3,05)	(0,41; 2,02)	(2,16)	(2,02)	(-1,58; 1,00)	0,63	
			0,51			-0,12	(-0,14; 1,40)	
			0,0038			0,6402	0,1062	
Nordamerika	56	42	33	31	9	8		
	1,93	3,64	2,27	1,58	1,00	-1,25		
	(2,76)	(3,37)	(1,05; 3,50)	(2,06)	(1,58)	(-2,78; 0,28)	1,39	
			0,90			-0,49	(0,38; 2,41)	
			0,0007			0,0950	0,0085	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	1,42	1,89	1,26	2,20	2,44	-0,11		
	(2,66)	(2,35)	(0,48; 2,05)	(2,43)	(3,24)	(-2,59; 2,36)	0,53	
			0,49			-0,04	(-0,19; 1,26)	
			0,0033			0,9201	0,1417	
RET-Mutationsstatus								
								0,6064

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	96	67	58	58	21	20		
	1,61	2,88	1,31	1,71	1,90	-0,15		
	(2,37)	(2,86)	(0,58; 2,04)	(2,17)	(2,43)	(-1,33; 1,03)	0,64	
			0,57			-0,07	(0,02; 1,25)	
			0,0007			0,7929	0,0419	
Negativ	29	23	18	10	2	2		
	2,03	3,70	2,22	2,10	4,50	-0,50		
	(2,71)	(3,10)	(0,64; 3,81)	(2,18)	(2,12)	(-19,6; 18,56)	1,05	
			0,86			-0,19	(-0,85; 2,95)	
			0,0089			0,7952	0,2601	
Unbekannt	68	44	41	33	10	9		
	2,00	3,36	1,51	1,70	0,80	-1,22		
	(2,79)	(3,44)	(0,38; 2,64)	(2,19)	(1,62)	(-3,06; 0,61)	1,05	
			0,58			-0,47	(0,08; 2,01)	
			0,0100			0,1630	0,0343	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4605
Positiv	74	53	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	1,28	2,62	1,34	1,44	2,00	0,08		
	(1,96)	(2,64)	(0,61; 2,07)	(1,91)	(2,77)	(-1,39; 1,55)	0,65	
			0,69			0,04	(-0,15; 1,45)	
			0,0006			0,9111	0,1098	
Negativ	67	45	39	30	12	11		
	2,19	3,69	1,74	1,60	1,75	-0,36		
	(2,86)	(3,36)	(0,60; 2,89)	(2,19)	(2,05)	(-1,93; 1,21)	0,79	
			0,65			-0,14	(-0,06; 1,64)	
			0,0039			0,6168	0,0694	
Unbekannt	52	36	31	30	7	7		
	2,08	3,36	1,52	2,30	1,14	-1,71		
	(2,85)	(3,33)	(0,22; 2,81)	(2,39)	(1,86)	(-4,02; 0,60)	1,20	
			0,56			-0,64	(0,13; 2,26)	
			0,0232			0,1193	0,0284	
MTC-Form								
								0,9066
Sporadisch	168	115	101	84	28	26		
	1,79	3,18	1,66	1,69	1,82	-0,38		

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,58)	(3,13)	(1,04; 2,29)	(2,16)	(2,48)	(-1,43; 0,66)	0,84	
			0,68			-0,16	(0,29; 1,38)	
			<0,0001			0,4566	0,0029	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	2,90	4,29	-0,20	3,00	1,67	-1,33		
	(2,85)	(3,45)	(-5,50; 5,10)	(2,39)	(0,58)	(-4,20; 1,54)	0,43	
			-0,08			-0,50	(-1,96; 2,81)	
			0,9216			0,1835	0,6770	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	1,33	2,50	1,00	1,11	0,50	-0,50		
	(2,23)	(2,58)	(-0,38; 2,38)	(1,62)	(0,71)	(-19,6; 18,56)	0,74	
			0,49			-0,25	(-0,98; 2,46)	
			0,1367			0,7952	0,3630	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,2899
0	115	80	71	53	18	16		
	1,66	2,89	1,34	1,77	2,22	-0,13		
	(2,42)	(2,95)	(0,65; 2,03)	(2,33)	(2,67)	(-1,55; 1,30)	0,61	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,56			-0,05	(-0,05; 1,27)	
			0,0002			0,8545	0,0692	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,13	2,95	0,17	1,72	0,83	-1,17		
	(2,67)	(3,04)	(-1,55; 1,88)	(1,96)	(1,33)	(-2,56; 0,23)	0,55	
			0,07			-0,48	(-0,69; 1,78)	
			0,8401			0,0842	0,3714	
>=2	46	33	28	30	9	9		
	1,98	4,03	2,86	1,70	1,33	-0,67		
	(2,87)	(3,40)	(1,66; 4,05)	(2,02)	(1,94)	(-2,70; 1,37)	1,37	
			1,11			-0,26	(0,47; 2,28)	
			<0,0001			0,4714	0,0041	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,1100
Ja	96	68	60	47	13	11		
	1,89	3,24	1,63	2,02	1,85	-1,64		
	(2,62)	(3,25)	(0,79; 2,48)	(2,30)	(2,76)	(-3,68; 0,41)	1,30	
			0,65			-0,65	(0,45; 2,14)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0003			0,1047	0,0031	
Nein	97	66	57	54	20	20		
	1,74	3,12	1,40	1,50	1,65	0,15		
	(2,53)	(2,96)	(0,61; 2,20)	(2,02)	(2,03)	(-0,70; 1,00)	0,53	
			0,59			0,06	(-0,07; 1,13)	
			0,0008			0,7157	0,0828	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,9348
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	1,00	3,00	2,00	5,00				
	(1,41)	(4,24)	(-23,4; 27,41)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	96	62	54	46	13	12		
	1,74	2,81	1,48	1,63	1,08	-0,58		
	(2,41)	(2,93)	(0,63; 2,33)	(2,13)	(2,47)	(-2,13; 0,96)	0,89	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,64			-0,25	(0,07; 1,71)	
			0,0009			0,4232	0,0349	
Keine Knochenmetastasen	94	70	61	54	20	19		
	1,91	3,51	1,54	1,78	2,15	-0,42		
	(2,77)	(3,22)	(0,72; 2,36)	(2,17)	(2,16)	(-1,63; 0,78)	0,76	
			0,60			-0,16	(0,14; 1,39)	
			0,0004			0,4726	0,0170	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,5605
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	3,19	4,25	1,06	3,14	3,29	-0,43		
	(3,39)	(3,16)	(-0,38; 2,51)	(2,54)	(3,45)	(-3,71; 2,86)	0,47	
			0,33			-0,13	(-0,58; 1,51)	
			0,1438			0,7604	0,3700	
Niedrig	127	81	81	78	23	23		
	1,22	2,83	1,81	1,35	1,30	-0,52		
	(1,87)	(3,04)	(1,21; 2,42)	(1,87)	(1,74)	(-1,45; 0,41)	1,25	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,97			-0,28	(0,59; 1,90)	
			<0,0001			0,2571	0,0003	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,9194
<6 Monate	65	39	34	30	10	9		
	2,17	2,79	1,35	1,57	2,80	-0,56		
	(2,83)	(2,85)	(0,14; 2,57)	(2,14)	(3,08)	(-3,02; 1,91)	0,72	
			0,51			-0,21	(-0,26; 1,71)	
			0,0305			0,6172	0,1460	
≥ 6 Monate	126	95	83	70	23	22		
	1,63	3,34	1,59	1,77	1,26	-0,45		
	(2,43)	(3,19)	(0,94; 2,24)	(2,15)	(1,76)	(-1,40; 0,49)	0,88	
			0,68			-0,19	(0,30; 1,45)	
			<0,0001			0,3287	0,0034	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4365
Ja	70	49	42	46	14	14		
	1,90	3,33	1,62	1,67	1,21	-0,93		

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,69)	(3,17)	(0,56; 2,68)	(1,94)	(1,72)	(-2,22; 0,36)	1,05	
			0,67			-0,38	(0,24; 1,86)	
			0,0036			0,1440	0,0116	
Nein	123	85	75	55	19	17		
	1,76	3,09	1,47	1,80	2,11	-0,12		
	(2,51)	(3,07)	(0,78; 2,16)	(2,34)	(2,64)	(-1,45; 1,22)	0,64	
			0,60			-0,05	(0,01; 1,28)	
			<0,0001			0,8541	0,0471	
RAS Mutationsstatus								
								0,2772
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	3,09	3,70	1,50	0,00				
	(3,33)	(4,03)	(-1,53; 4,53)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,47			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2802			n. b.	n. b.	
Negativ	44	32	27	14	5	5		
	2,18	3,69	1,85	2,79	2,40	-1,60		
	(2,96)	(3,01)	(0,65; 3,06)	(2,52)	(2,30)	(-5,68; 2,48)	1,21	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,65			-0,56	(0,14; 2,28)	
			0,0040			0,3375	0,0285	
Unbekannt	138	92	82	85	28	26		
	1,59	2,95	1,41	1,61	1,61	-0,27		
	(2,34)	(3,03)	(0,72; 2,11)	(2,07)	(2,33)	(-1,18; 0,64)	0,75	
			0,63			-0,12	(0,16; 1,34)	
			0,0001			0,5481	0,0130	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,75	2,71	1,20	0,00				
	(3,45)	(3,40)	(-4,52; 6,92)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,37			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5913			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	18	14	11	8	2	2		
	2,00	4,43	2,73	2,63	4,50	-0,50		
	(2,52)	(2,95)	(0,92; 4,53)	(2,13)	(2,12)	(-19,6; 18,56)	1,34	
			1,13			-0,21	(-0,51; 3,19)	

	Cabozantinib (N=193)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0072			0,7952	0,1401	
Neg-Unb	3	2	2					
	0,33	2,00	2,00					
	(0,58)	(2,83)	(-23,4; 27,41)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q17.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

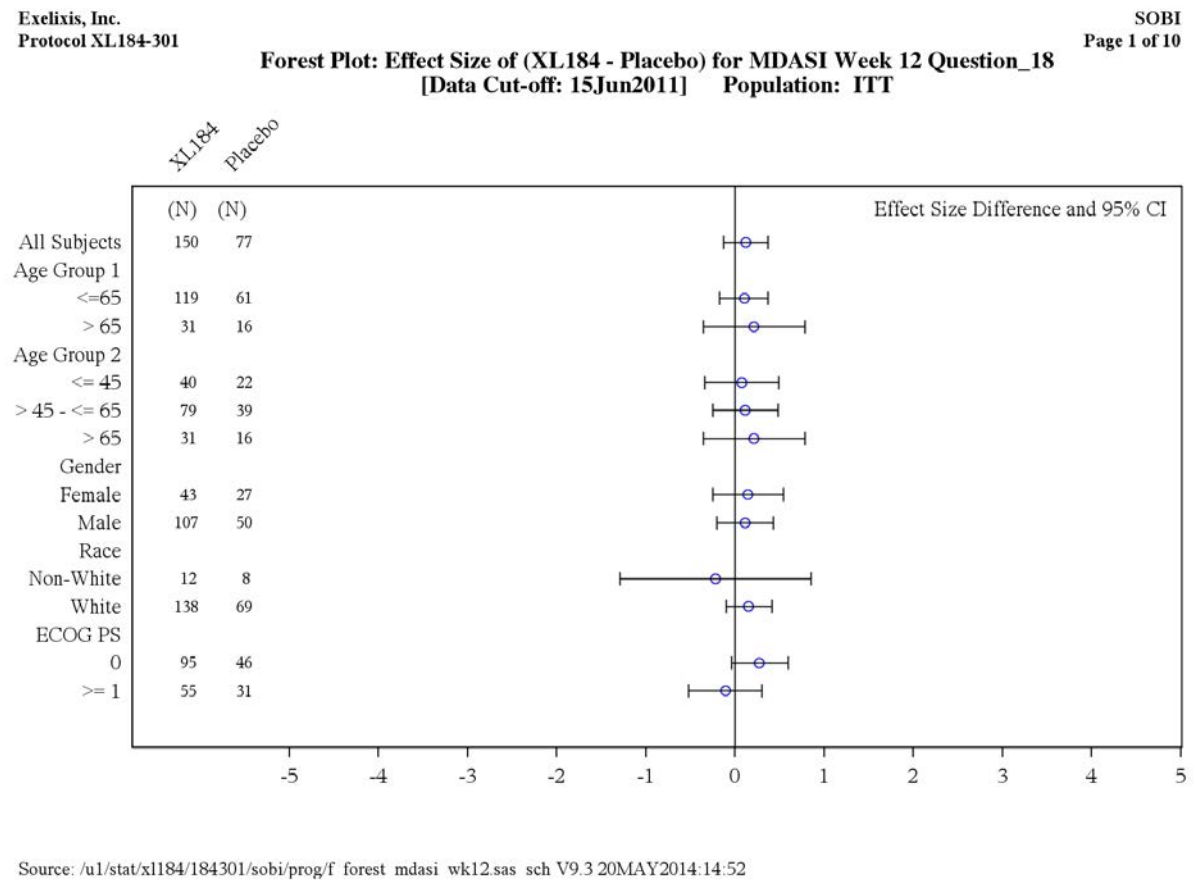


Abbildung 4-190: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

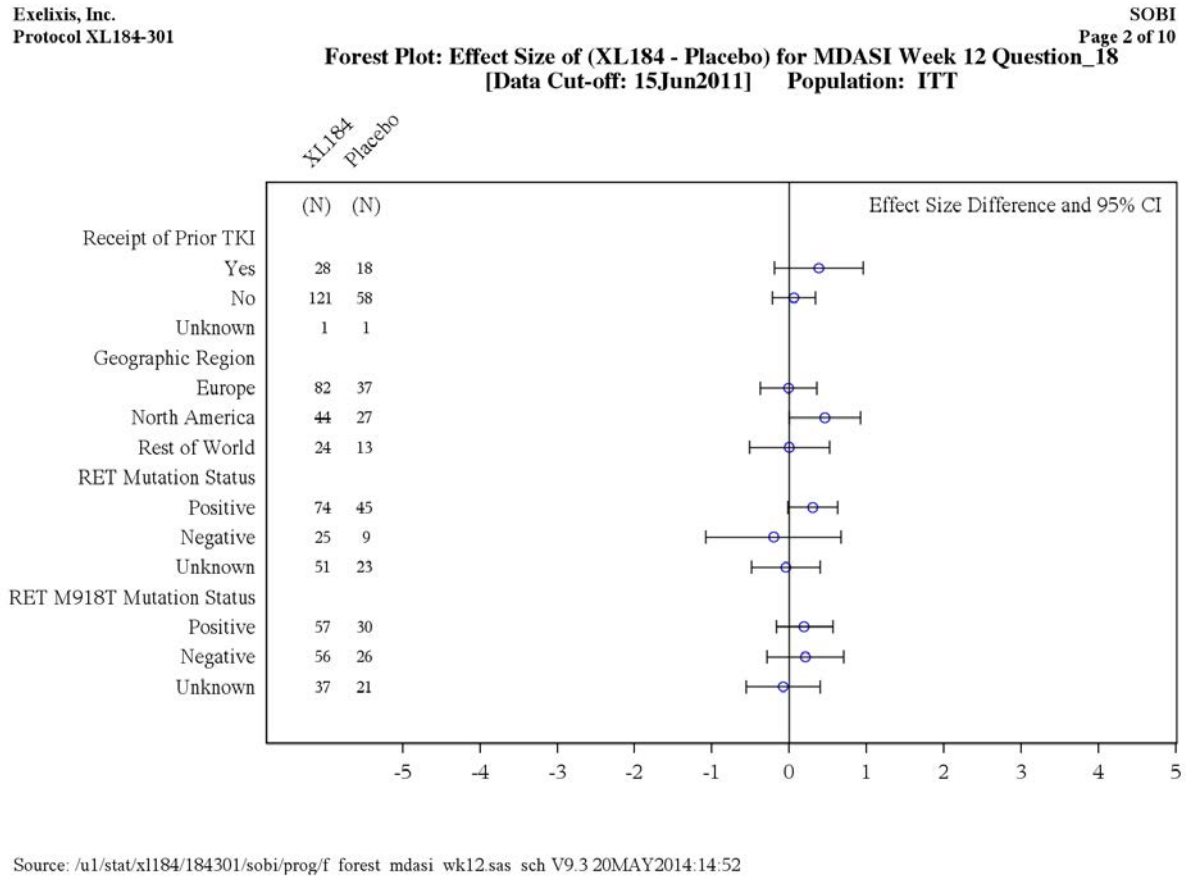


Abbildung 4-191: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt., RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

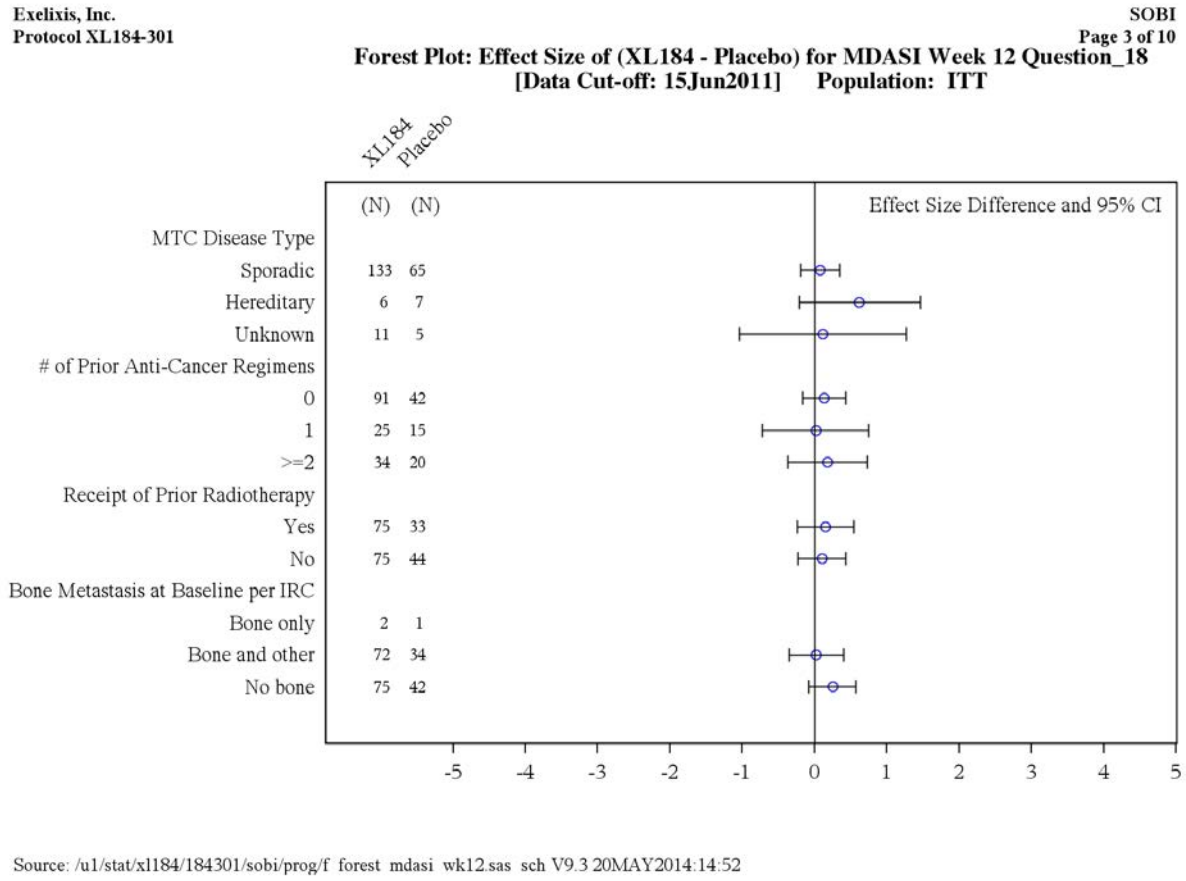


Abbildung 4-192: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

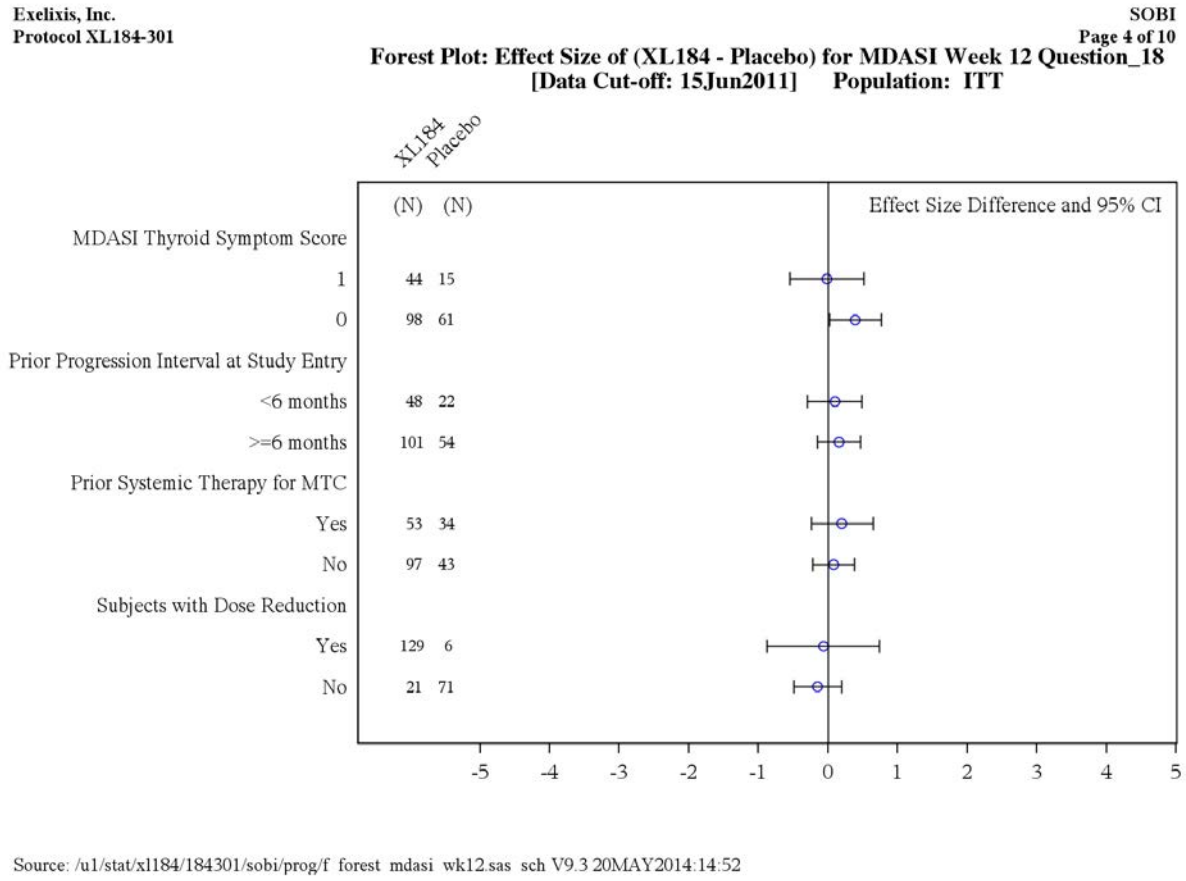


Abbildung 4-193: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12
Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk12
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

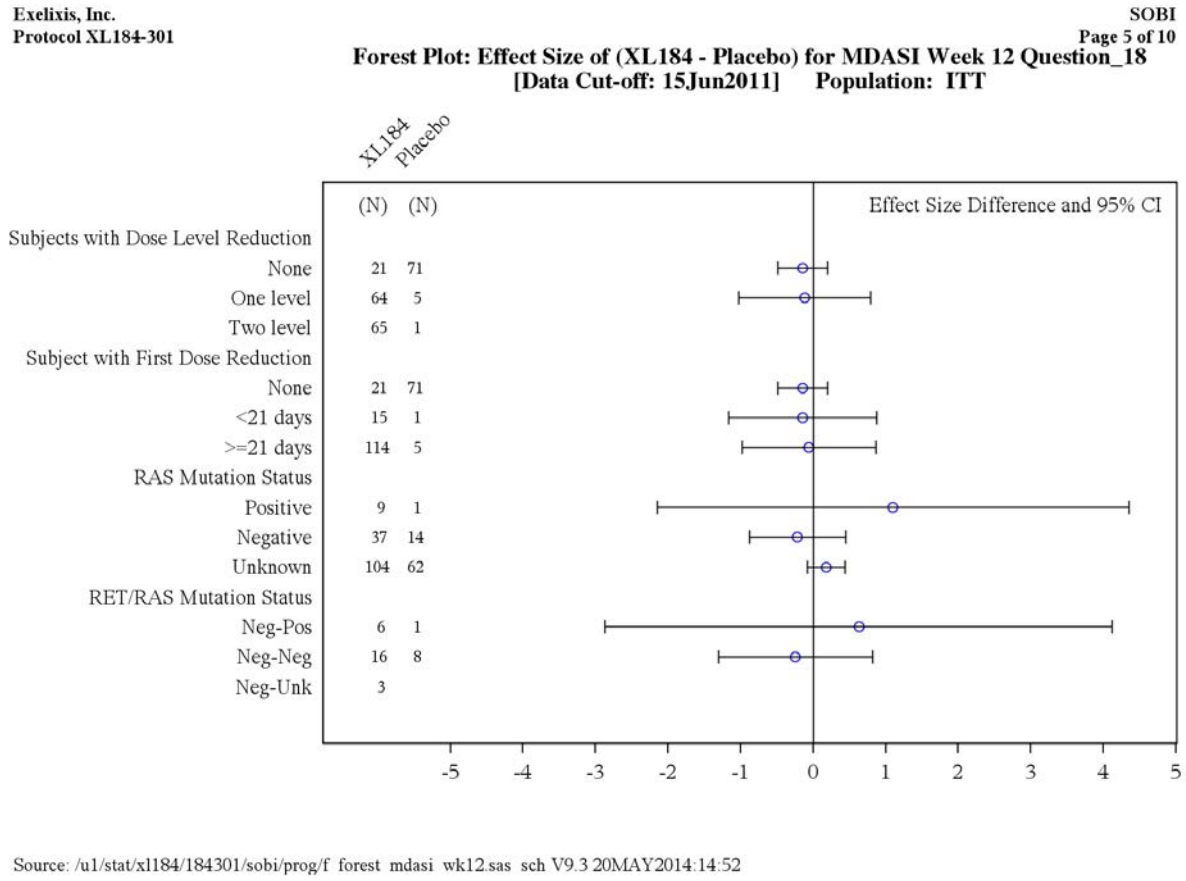


Abbildung 4-194: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-346: Subgruppenanalysen MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	168	150	100	83	77		
	2,39	2,79	0,34	1,90	1,65	0,01		
	(2,80)	(3,03)	(-0,09;0,77)	(2,50)	(2,24)	(-0,39;0,42)	0,12	
			0,13			0,00	(-0,13;0,37)	
			0,1223			0,9493	0,3352	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,6937
≤ 65	156	131	119	80	64	61		
	2,51	2,72	0,21	1,99	1,48	-0,05		
	(2,76)	(2,99)	(-0,28;0,70)	(2,52)	(2,03)	(-0,46;0,36)	0,10	
			0,08			-0,02	(-0,18;0,37)	
			0,3959			0,8094	0,4892	
> 65	40	37	31	20	19	16		
	1,93	3,05	0,84	1,55	2,21	0,25		
	(2,93)	(3,21)	(-0,12;1,80)	(2,46)	(2,84)	(-1,06;1,56)	0,21	
			0,30			0,09	(-0,36;0,78)	
			0,0850			0,6905	0,4606	
Altersgruppe 2								
								0,9225
≤45	49	44	40	30	24	22		
	2,73	2,93	0,30	1,73	1,38	0,09		
	(3,00)	(3,14)	(-0,49;1,09)	(2,50)	(2,39)	(-0,63;0,81)	0,07	
			0,11			0,03	(-0,34;0,49)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,4475			0,7962	0,7233	
45 - 65	107	87	79	50	40	39		
	2,40	2,61	0,16	2,14	1,55	-0,13		
	(2,65)	(2,92)	(-0,46;0,79)	(2,54)	(1,81)	(-0,64;0,38)	0,11	
			0,06			-0,05	(-0,25;0,48)	
			0,6039			0,6143	0,5464	
> 65	40	37	31	20	19	16		
	1,93	3,05	0,84	1,55	2,21	0,25		
	(2,93)	(3,21)	(-0,12;1,80)	(2,46)	(2,84)	(-1,06;1,56)	0,21	
			0,30			0,09	(-0,36;0,78)	
			0,0850			0,6905	0,4606	
Geschlecht								
								0,8667
Frauen	57	51	43	34	29	27		
	2,60	2,47	0,37	1,94	1,55	-0,04		
	(2,96)	(2,82)	(-0,48;1,22)	(2,68)	(2,10)	(-0,57;0,49)	0,14	
			0,13			-0,01	(-0,25;0,54)	
			0,3818			0,8872	0,4757	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	117	107	66	54	50		
	2,30	2,93	0,33	1,88	1,70	0,04		
	(2,73)	(3,12)	(-0,18;0,84)	(2,42)	(2,34)	(-0,53;0,61)	0,11	
			0,12			0,02	(-0,21;0,43)	
			0,2060			0,8881	0,4984	
Ethnie								
								0,4452
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	9	8		
	2,29	2,62	0,67	1,18	3,00	1,13		
	(2,37)	(2,57)	(-0,99;2,32)	(1,25)	(2,87)	(-0,32;2,57)	-0,22	
			0,32			0,54	(-1,29;0,85)	
			0,3944			0,1079	0,6681	
Kaukasisch	175	155	138	89	74	69		
	2,40	2,81	0,31	1,99	1,49	-0,12		
	(2,85)	(3,07)	(-0,14;0,76)	(2,60)	(2,12)	(-0,54;0,31)	0,15	
			0,11			-0,04	(-0,10;0,41)	
			0,1763			0,5864	0,2330	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1374
0	113	102	95	52	49	46		
	2,30	2,87	0,41	1,37	1,12	-0,33		
	(2,93)	(3,17)	(-0,14;0,96)	(2,12)	(1,89)	(-0,81;0,16)	0,27	
			0,15			-0,12	(-0,04;0,59)	
			0,1393			0,1826	0,0890	
>=1	83	66	55	48	34	31		
	2,51	2,67	0,22	2,48	2,41	0,52		
	(2,61)	(2,82)	(-0,51;0,95)	(2,76)	(2,51)	(-0,19;1,22)	-0,11	
			0,08			0,19	(-0,52;0,30)	
			0,5503			0,1434	0,5885	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6281
Ja	36	35	28	23	18	18		
	2,14	3,51	0,86	1,43	1,00	-0,11		
	(2,72)	(2,90)	(-0,26;1,98)	(2,19)	(1,53)	(-0,67;0,45)	0,38	
			0,34			-0,04	(-0,19;0,95)	
			0,1281			0,6823	0,1832	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	131	121	76	64	58		
	2,48	2,64	0,22	2,05	1,84	0,05		
	(2,83)	(3,05)	(-0,25;0,70)	(2,60)	(2,40)	(-0,47;0,57)	0,06	
			0,08			0,02	(-0,22;0,34)	
			0,3540			0,8421	0,6609	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	0,67	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00		
	(1,15)	(0,00)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,2985
Europa	113	90	82	54	40	37		
	2,67	3,00	0,10	1,98	1,80	0,14		
	(2,89)	(3,19)	(-0,55;0,75)	(2,68)	(2,43)	(-0,39;0,66)	-0,01	
			0,03			0,05	(-0,38;0,35)	
			0,7664			0,6030	0,9423	
Nordamerika	57	54	44	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,75	2,52	0,73	1,48	1,34	-0,37		
	(2,59)	(2,94)	(0,03;1,43)	(1,90)	(2,21)	(-1,21;0,47)	0,46	
			0,31			-0,16	(0,00;0,92)	
			0,0415			0,3752	0,0486	
Restliche Welt	26	24	24	15	14	13		
	2,54	2,63	0,46	2,47	1,86	0,46		
	(2,70)	(2,63)	(-0,51;1,42)	(2,92)	(1,79)	(-0,48;1,40)	-0,00	
			0,16			0,17	(-0,52;0,52)	
			0,3357			0,3073	0,9964	
RET-Mutationsstatus								
								0,3006
Positiv	97	82	74	57	48	45		
	2,25	2,93	0,55	2,04	1,60	-0,24		
	(2,72)	(3,03)	(-0,03;1,14)	(2,58)	(2,39)	(-0,76;0,27)	0,30	
			0,21			-0,09	(-0,02;0,62)	
			0,0627			0,3422	0,0630	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	3,03	2,83	0,04	1,00	1,44	0,56		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,83)	(3,34)	(-1,22;1,30)	(1,15)	(2,35)	(-0,89;2,00)	-0,20	
			0,02			0,22	(-1,08;0,67)	
			0,9485			0,4008	0,6405	
Unbekannt	69	57	51	33	26	23		
	2,30	2,58	0,18	1,94	1,81	0,30		
	(2,89)	(2,90)	(-0,59;0,95)	(2,66)	(2,00)	(-0,51;1,12)	-0,05	
			0,06			0,11	(-0,49;0,40)	
			0,6467			0,4490	0,8396	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6193
Positiv	75	62	57	41	33	30		
	2,32	2,82	0,40	2,17	1,79	-0,13		
	(2,81)	(3,11)	(-0,28;1,08)	(2,69)	(2,67)	(-0,66;0,39)	0,19	
			0,15			-0,05	(-0,17;0,56)	
			0,2395			0,6078	0,2903	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,56	2,90	0,50	1,20	1,19	0,00		
	(2,75)	(3,15)	(-0,22;1,22)	(1,45)	(1,86)	(-0,85;0,85)	0,21	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,21			0,00	(-0,29;0,70)	
			0,1720			1,0000	0,4074	
Unbekannt	53	44	37	29	23	21		
	2,26	2,59	0,00	2,24	2,00	0,24		
	(2,87)	(2,80)	(-0,95;0,95)	(2,97)	(1,98)	(-0,64;1,11)	-0,08	
			0,00			0,08	(-0,56;0,40)	
			1,0000			0,5764	0,7351	
MTC-Form								
								0,5718
Sporadisch	171	149	133	84	71	65		
	2,39	2,70	0,32	1,81	1,70	0,11		
	(2,79)	(2,99)	(-0,13;0,77)	(2,37)	(2,23)	(-0,34;0,56)	0,08	
			0,12			0,04	(-0,19;0,35)	
			0,1675			0,6335	0,5656	
Hereditär	10	7	6	7	7	7		
	1,90	3,57	0,83	1,71	0,86	-0,86		
	(2,51)	(3,51)	(-0,85;2,51)	(2,98)	(1,57)	(-2,74;1,03)	0,62	
			0,31			-0,32	(-0,21;1,46)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,2586			0,3078	0,1289	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,67	3,50	0,36	2,89	2,00	0,00		
	(3,20)	(3,32)	(-2,21;2,94)	(3,37)	(3,39)	(-0,88;0,88)	0,11	
			0,11			0,00	(-1,04;1,27)	
			0,7592			1,0000	0,8390	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,9107
0	117	99	91	53	47	42		
	2,21	2,46	0,30	2,00	1,68	-0,07		
	(2,84)	(3,02)	(-0,19;0,79)	(2,66)	(2,41)	(-0,74;0,59)	0,13	
			0,11			-0,03	(-0,17;0,43)	
			0,2316			0,8294	0,3893	
1	32	29	25	18	15	15		
	2,25	2,69	0,24	1,61	1,80	0,20		
	(2,59)	(2,78)	(-1,06;1,54)	(1,94)	(2,04)	(-0,56;0,96)	0,02	
			0,10			0,08	(-0,72;0,75)	
			0,7068			0,5816	0,9632	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	40	34	29	21	20		
	2,91	3,68	0,53	1,90	1,48	0,05		
	(2,80)	(3,12)	(-0,58;1,64)	(2,57)	(2,06)	(-0,53;0,63)	0,18	
			0,19			0,02	(-0,37;0,73)	
			0,3379			0,8582	0,5216	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7752
Ja	98	83	75	47	37	33		
	2,92	3,47	0,40	2,45	2,19	-0,03		
	(3,02)	(3,21)	(-0,29;1,09)	(2,74)	(2,60)	(-0,80;0,74)	0,15	
			0,14			-0,01	(-0,24;0,54)	
			0,2491			0,9366	0,4575	
Nein	98	85	75	53	46	44		
	1,86	2,13	0,28	1,42	1,22	0,05		
	(2,46)	(2,69)	(-0,26;0,82)	(2,18)	(1,82)	(-0,40;0,49)	0,10	
			0,12			0,02	(-0,23;0,43)	
			0,3069			0,8376	0,5525	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,3012
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	6,00	6,50	0,50	0,00	4,00	4,00		
	(1,41)	(4,95)	(-56,7;57,68)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,9296			n. b.	0,7313	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	80	72	45	38	34		
	2,29	2,61	0,15	2,09	1,66	0,09		
	(2,89)	(3,07)	(-0,52;0,82)	(2,58)	(2,06)	(-0,52;0,70)	0,02	
			0,05			0,03	(-0,35;0,40)	
			0,6502			0,7702	0,9034	
Keine Knochenmetastasen	95	85	75	54	44	42		
	2,43	2,88	0,51	1,78	1,59	-0,14		
	(2,70)	(2,95)	(-0,06;1,07)	(2,45)	(2,41)	(-0,69;0,40)	0,25	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,19			-0,05	(-0,08;0,57)	
			0,0789			0,5990	0,1341	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3282
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	4,81	4,34	-0,52	3,67	2,73	-0,47		
	(3,01)	(3,18)	(-1,48;0,43)	(3,69)	(2,74)	(-1,35;0,42)	-0,02	
			-0,16			-0,15	(-0,55;0,51)	
			0,2762			0,2769	0,9476	
Niedrig	127	99	98	78	61	61		
	1,28	2,20	0,82	1,42	1,33	0,08		
	(1,87)	(2,66)	(0,34;1,29)	(1,85)	(1,86)	(-0,38;0,54)	0,39	
			0,44			0,04	(0,02;0,77)	
			0,0009			0,7235	0,0396	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8278
<6 Monate	67	53	48	29	24	22		
	2,42	2,57	0,08	1,72	1,50	-0,18		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,92)	(3,02)	(-0,59;0,76)	(2,37)	(2,06)	(-0,95;0,59)	0,10	
			0,03			-0,07	(-0,30;0,49)	
			0,8041			0,6283	0,6338	
≥ 6 Monate	127	114	101	70	58	54		
	2,39	2,90	0,45	2,00	1,67	0,02		
	(2,75)	(3,05)	(-0,12;1,01)	(2,57)	(2,33)	(-0,46;0,50)	0,16	
			0,17			0,01	(-0,15;0,47)	
			0,1190			0,9384	0,3170	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,6751
Ja	71	62	53	45	35	34		
	2,56	3,31	0,55	1,82	1,51	0,03		
	(2,66)	(2,99)	(-0,33;1,42)	(2,37)	(1,98)	(-0,39;0,45)	0,20	
			0,21			0,01	(-0,24;0,65)	
			0,2165			0,8866	0,3671	
Nein	125	106	97	55	48	43		
	2,29	2,49	0,23	1,96	1,75	0,00		
	(2,88)	(3,02)	(-0,25;0,70)	(2,62)	(2,44)	(-0,66;0,66)	0,08	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,08			0,00	(-0,22;0,38)	
			0,3482			1,0000	0,5925	
RAS Mutationsstatus								
								0,2971
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	2,64	2,55	0,67	2,00	0,00	-2,00		
	(2,54)	(2,77)	(-1,82;3,16)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	1,10	
			0,28			-0,83	(-2,15;4,35)	
			0,5543			n. b.	0,4574	
Negativ	45	43	37	14	15	14		
	3,11	3,23	0,27	1,07	1,80	0,86		
	(2,92)	(3,23)	(-0,80;1,34)	(1,82)	(2,11)	(-0,04;1,76)	-0,22	
			0,10			0,32	(-0,88;0,45)	
			0,6128			0,0607	0,5184	
Unbekannt	140	114	104	84	67	62		
	2,14	2,65	0,34	2,04	1,64	-0,15		
	(2,75)	(2,98)	(-0,14;0,81)	(2,61)	(2,29)	(-0,60;0,31)	0,18	
			0,12			-0,05	(-0,08;0,44)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=100)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1619			0,5258	0,1778	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,5334
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,63	1,38	-0,50	2,00	0,00	-2,00		
	(2,56)	(1,85)	(-3,67;2,67)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,63	
			-0,21			-0,84	(-2,87;4,12)	
			0,7015			n. b.	0,6646	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	3,68	3,94	0,25	0,75	1,63	0,88		
	(2,89)	(3,64)	(-1,58;2,08)	(1,16)	(2,45)	(-0,57;2,32)	-0,25	
			0,10			0,35	(-1,31;0,82)	
			0,7750			0,1949	0,6351	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 0,00 (0,00)	3 0,00 (0,00;0,00) n. b. n. b.	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q18.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

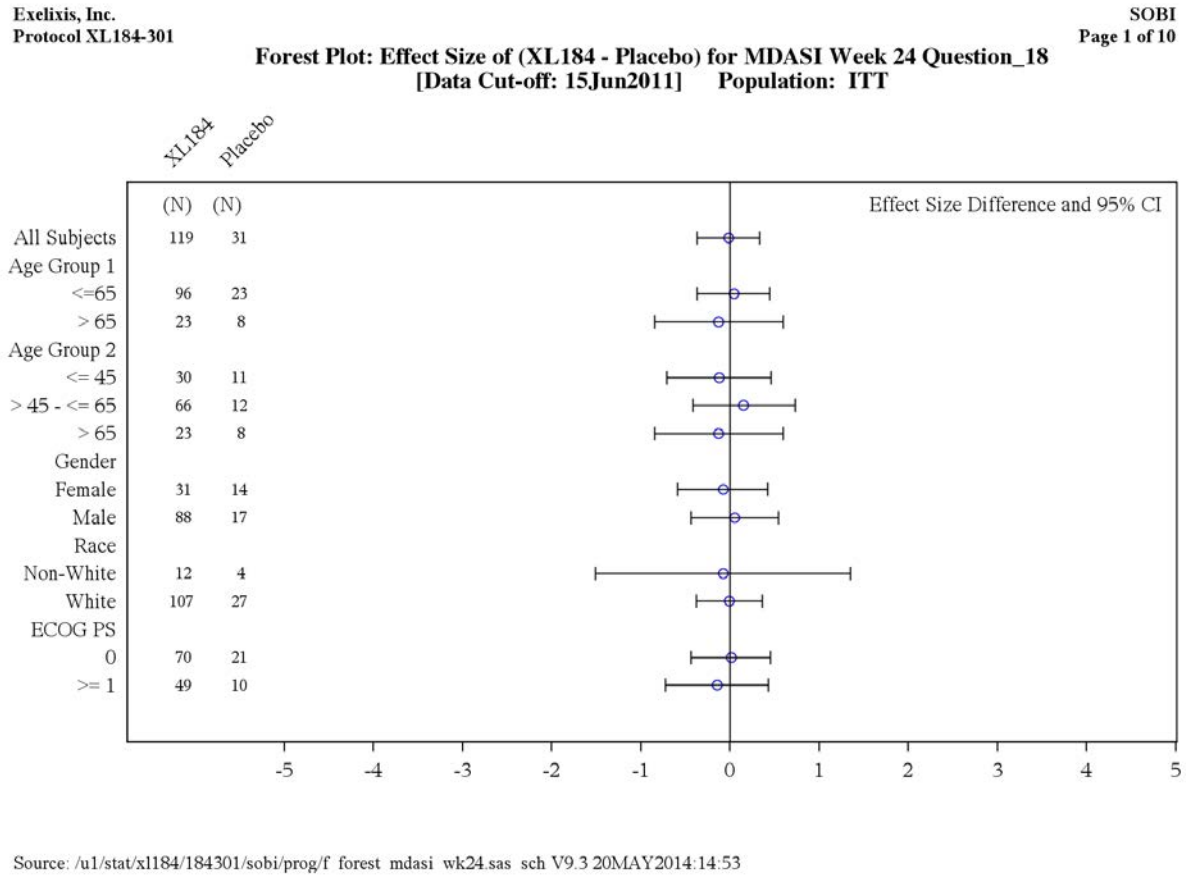


Abbildung 4-195: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

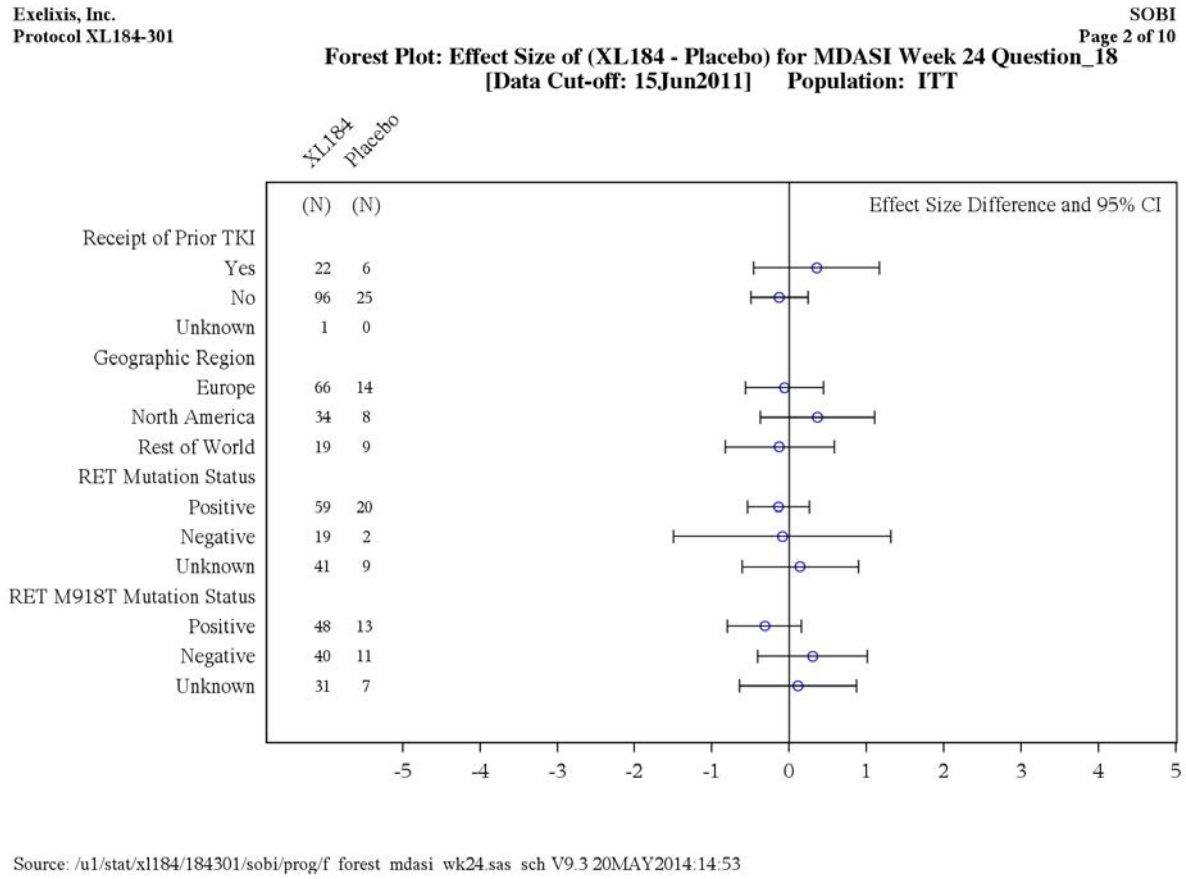


Abbildung 4-196: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

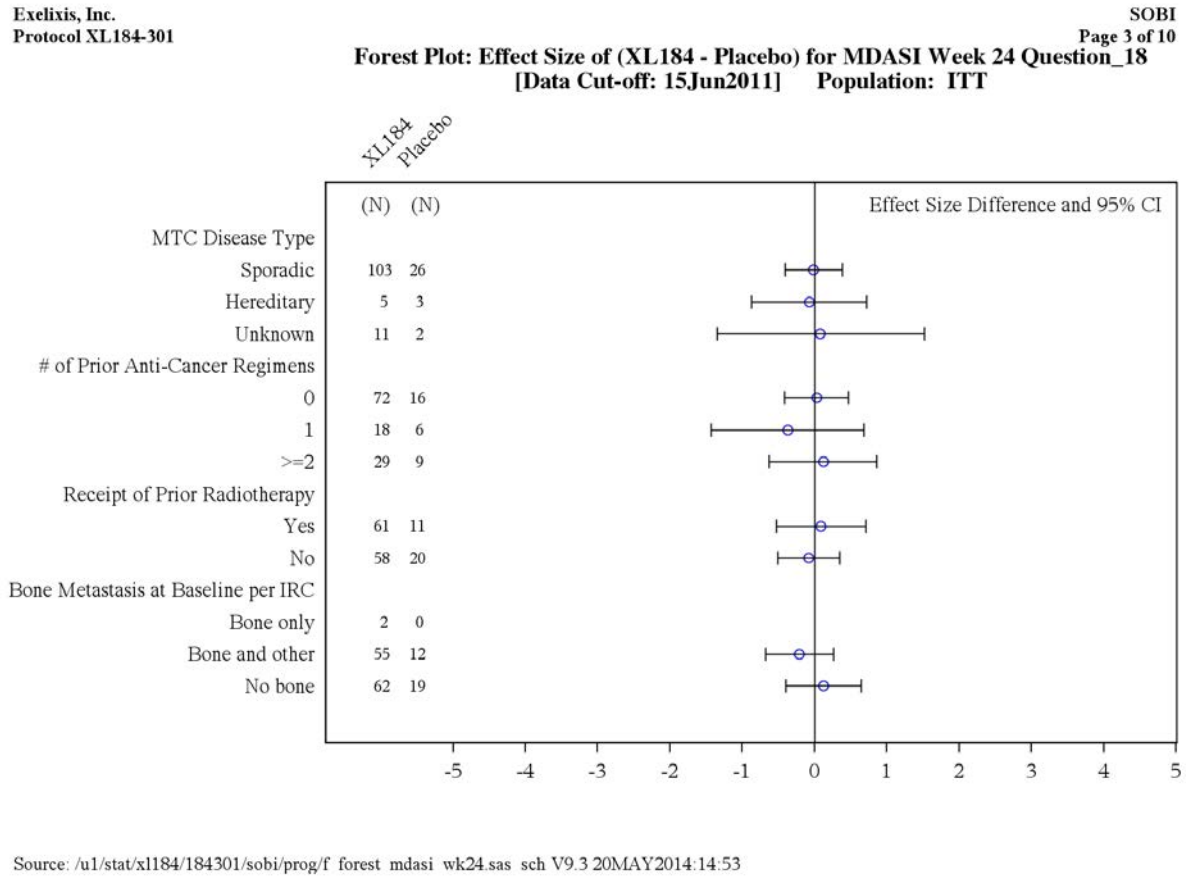


Abbildung 4-197: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

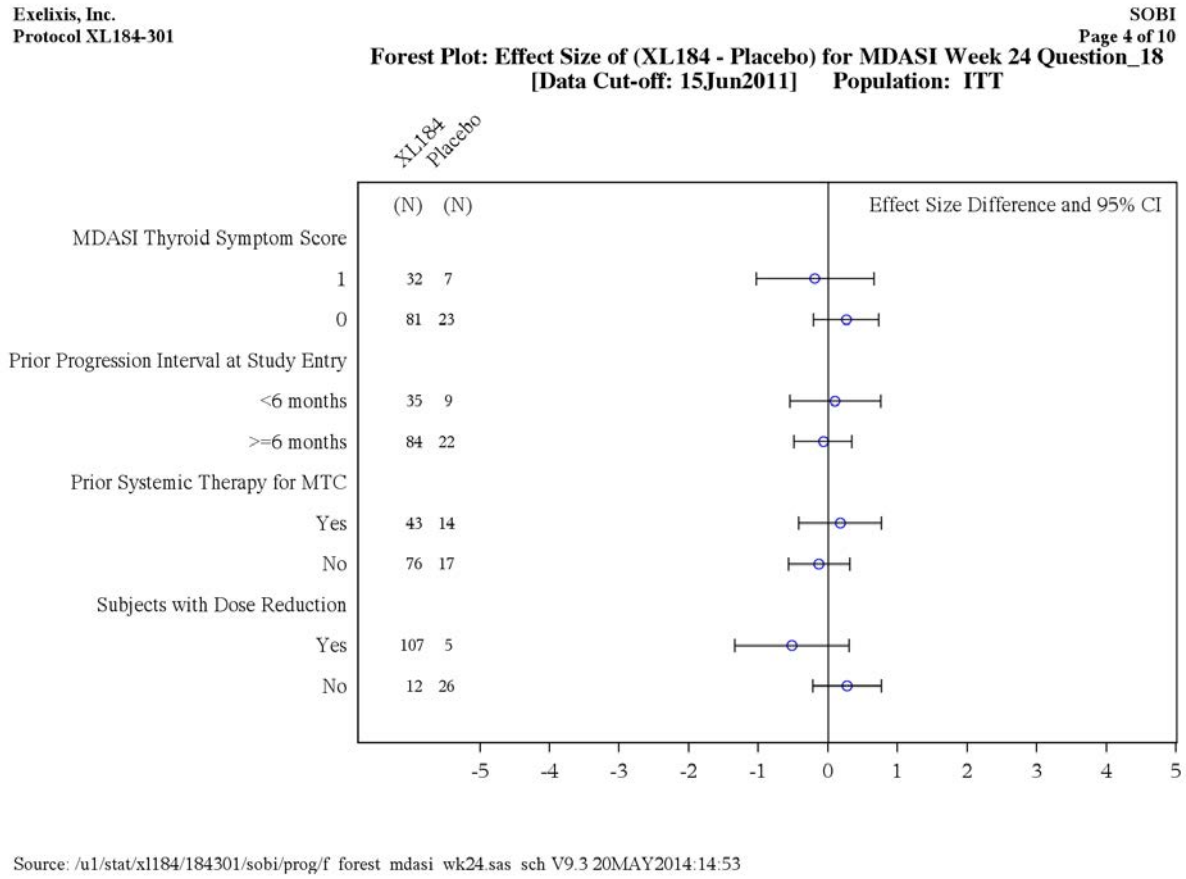


Abbildung 4-198: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24
Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

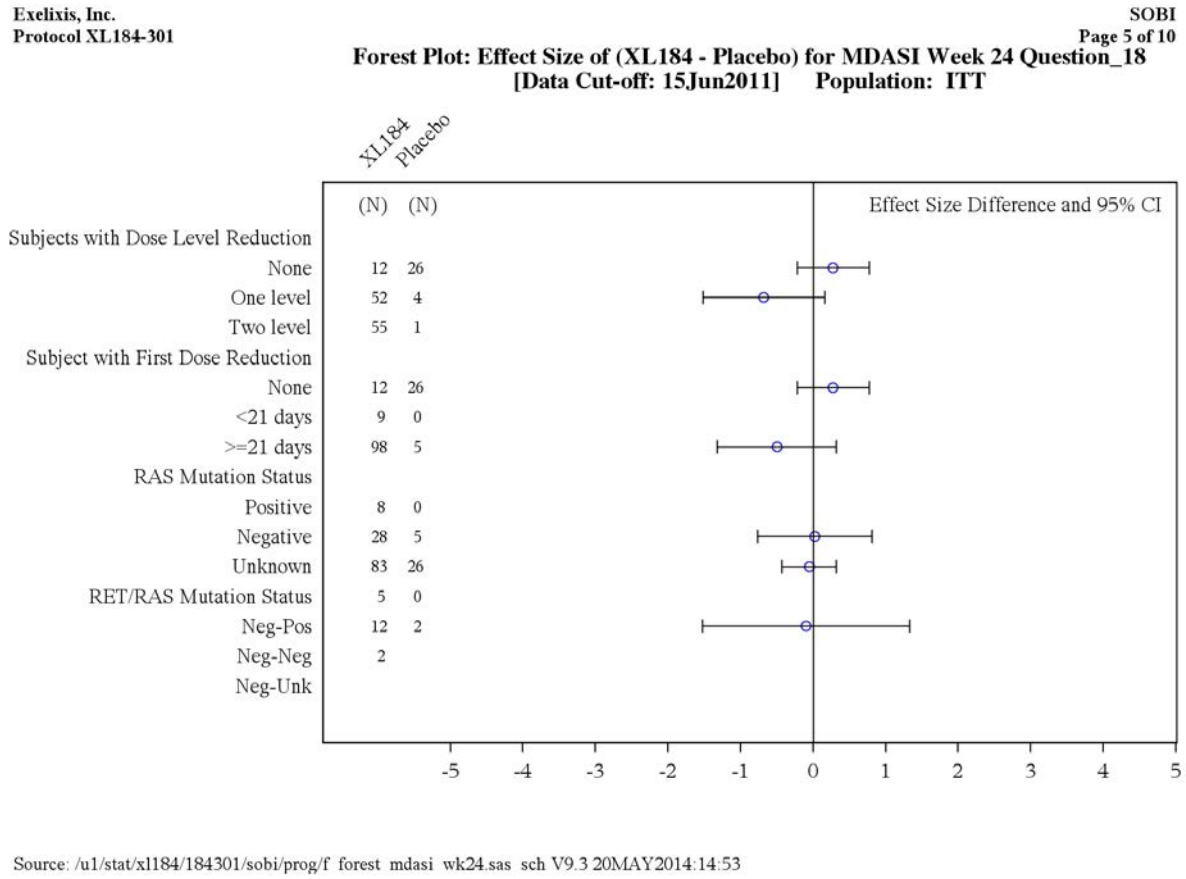


Abbildung 4-199: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24

Quelle: f8.1_q18_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-347: Subgruppenanalysen MDASI-THY - Schluckbeschwerden, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	134	119	100	33	31		
	2,39	2,16	-0,18	1,90	1,61	-0,13		
	(2,80)	(2,76)	(-0,64; 0,27)	(2,50)	(2,54)	(-0,83; 0,57)	-0,02	
			-0,07			-0,05	(-0,37; 0,33)	
			0,4184			0,7095	0,9075	
Altersgruppe 1								
								0,6798
< 65	156	107	96	80	24	23		
	2,51	2,20	-0,29	1,99	0,96	-0,39		
	(2,76)	(2,76)	(-0,81; 0,23)	(2,52)	(1,78)	(-0,94; 0,16)	0,04	
			-0,11			-0,15	(-0,37; 0,44)	
			0,2676			0,1536	0,8568	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	1,93	2,04	0,26	1,55	3,33	0,63		
	(2,93)	(2,81)	(-0,65; 1,18)	(2,46)	(3,46)	(-1,98; 3,23)	-0,13	
			0,09			0,22	(-0,85; 0,59)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,5602			0,5880	0,7137	
Altersgruppe 2								
								0,7440
<=45	49	34	30	30	12	11		
	2,73	2,21	-0,53	1,73	0,75	-0,18		
	(3,00)	(2,45)	(-1,53; 0,46)	(2,50)	(1,76)	(-0,69; 0,32)	-0,12	
			-0,19			-0,06	(-0,71; 0,46)	
			0,2815			0,4405	0,6705	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,40	2,19	-0,18	2,14	1,17	-0,58		
	(2,65)	(2,90)	(-0,80; 0,44)	(2,54)	(1,85)	(-1,61; 0,45)	0,15	
			-0,07			-0,22	(-0,42; 0,73)	
			0,5612			0,2385	0,5984	
> 65	40	27	23	20	9	8		
	1,93	2,04	0,26	1,55	3,33	0,63		
	(2,93)	(2,81)	(-0,65; 1,18)	(2,46)	(3,46)	(-1,98; 3,23)	-0,13	
			0,09			0,22	(-0,85; 0,59)	
			0,5602			0,5880	0,7137	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,7062
Frauen	57	38	31	34	14	14		
	2,60	2,11	-0,10	1,94	1,29	0,14		
	(2,96)	(2,86)	(-0,99; 0,80)	(2,68)	(2,33)	(-0,76; 1,04)	-0,08	
			-0,03			0,05	(-0,59; 0,42)	
			0,8268			0,7377	0,7382	
Männer	139	96	88	66	19	17		
	2,30	2,19	-0,22	1,88	1,84	-0,35		
	(2,73)	(2,73)	(-0,75; 0,32)	(2,42)	(2,71)	(-1,47; 0,77)	0,05	
			-0,08			-0,13	(-0,44; 0,54)	
			0,4222			0,5135	0,8341	
Ethnie								
								0,9261
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,29	1,54	0,08	1,18	2,40	0,25		
	(2,37)	(1,76)	(-1,62; 1,79)	(1,25)	(2,88)	(-0,55; 1,05)	-0,08	
			0,04			0,12	(-1,51; 1,35)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,9161			0,3910	0,9054	
Kaukasisch	175	121	107	89	28	27		
	2,40	2,23	-0,21	1,99	1,46	-0,19		
	(2,85)	(2,84)	(-0,69; 0,26)	(2,60)	(2,50)	(-0,99; 0,62)	-0,01	
			-0,08			-0,07	(-0,38; 0,36)	
			0,3706			0,6409	0,9540	
ECOG-PS								
								0,6818
0	113	77	70	52	21	21		
	2,30	1,95	-0,46	1,37	0,67	-0,48		
	(2,93)	(2,62)	(-1,08; 0,16)	(2,12)	(2,01)	(-1,34; 0,38)	0,01	
			-0,17			-0,18	(-0,44; 0,45)	
			0,1445			0,2612	0,9752	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	2,51	2,46	0,20	2,48	3,25	0,60		
	(2,61)	(2,93)	(-0,45; 0,86)	(2,76)	(2,60)	(-0,71; 1,91)	-0,15	
			0,08			0,23	(-0,73; 0,43)	
			0,5359			0,3288	0,6102	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,2912
Ja	36	28	22	23	6	6		
	2,14	2,86	0,55	1,43	0,83	-0,33		
	(2,72)	(2,80)	(-0,51; 1,60)	(2,19)	(2,04)	(-0,88; 0,21)	0,35	
			0,22			-0,13	(-0,46; 1,16)	
			0,2956			0,1747	0,3841	
Nein	157	105	96	76	27	25		
	2,48	1,92	-0,44	2,05	1,78	-0,08		
	(2,83)	(2,68)	(-0,91; 0,04)	(2,60)	(2,64)	(-0,95; 0,79)	-0,13	
			-0,16			-0,03	(-0,50; 0,24)	
			0,0710			0,8519	0,4908	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	0,67	8,00	8,00	1,00				
	(1,15)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,5981
Europa	113	73	66	54	15	14		
	2,67	2,16	-0,61	1,98	1,33	-0,43		
	(2,89)	(2,90)	(-1,25; 0,04)	(2,68)	(2,23)	(-1,02; 0,16)	-0,06	
			-0,21			-0,15	(-0,57; 0,44)	
			0,0657			0,1386	0,8051	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,75	2,31	0,35	1,48	1,67	-0,50		
	(2,59)	(2,81)	(-0,34; 1,04)	(1,90)	(3,32)	(-3,03; 2,03)	0,36	
			0,15			-0,21	(-0,38; 1,10)	
			0,3069			0,6542	0,3300	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,54	1,84	0,32	2,47	2,00	0,67		
	(2,70)	(2,09)	(-0,94; 1,57)	(2,92)	(2,40)	(-0,66; 2,00)	-0,13	
			0,11			0,24	(-0,83; 0,58)	
			0,6036			0,2815	0,7175	
RET-Mutationsstatus								
								0,7742

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	67	59	57	21	20		
	2,25	1,94	-0,42	2,04	1,52	-0,05		
	(2,72)	(2,44)	(-0,99; 0,15)	(2,58)	(2,64)	(-0,87; 0,77)	-0,14	
			-0,16			-0,02	(-0,54; 0,26)	
			0,1414			0,9003	0,4909	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	3,03	3,43	0,26	1,00	2,00	0,50		
	(2,83)	(3,47)	(-0,87; 1,40)	(1,15)	(2,83)	(-5,85; 6,85)	-0,09	
			0,10			0,20	(-1,50; 1,31)	
			0,6318			0,5000	0,8911	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	2,30	1,84	-0,05	1,94	1,70	-0,44		
	(2,89)	(2,67)	(-0,97; 0,88)	(2,66)	(2,54)	(-2,33; 1,44)	0,14	
			-0,02			-0,16	(-0,61; 0,89)	
			0,9157			0,6019	0,7085	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,3090
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,32	2,00	-0,44	2,17	2,21	0,46		
	(2,81)	(2,36)	(-1,09; 0,22)	(2,69)	(3,02)	(-0,45; 1,37)	-0,32	
			-0,16			0,17	(-0,80; 0,15)	
			0,1843			0,2910	0,1801	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,56	2,69	0,28	1,20	1,00	-0,45		
	(2,75)	(3,36)	(-0,52; 1,07)	(1,45)	(2,22)	(-2,22; 1,31)	0,30	
			0,11			-0,19	(-0,41; 1,01)	
			0,4874			0,5780	0,3974	
Unbekannt	53	36	31	29	7	7		
	2,26	1,75	-0,39	2,24	1,43	-0,71		
	(2,87)	(2,42)	(-1,42; 0,64)	(2,97)	(1,99)	(-1,59; 0,17)	0,11	
			-0,13			-0,25	(-0,65; 0,87)	
			0,4495			0,0941	0,7651	
MTC-Form								
								0,9816
Sporadisch	171	115	103	84	28	26		
	2,39	2,14	-0,13	1,81	1,86	-0,08		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,79)	(2,76)	(-0,61; 0,36)	(2,37)	(2,68)	(-0,91; 0,75)	-0,02	
			-0,05			-0,03	(-0,41; 0,38)	
			0,6083			0,8504	0,9260	
Hereditär	10	7	5	7	3	3		
	1,90	2,71	-0,20	1,71	0,33	0,00		
	(2,51)	(3,82)	(-2,04; 1,64)	(2,98)	(0,58)	(0,00; 0,00)	-0,07	
			-0,07			0,00	(-0,87; 0,72)	
			0,7780			n. b.	0,8286	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,67	2,08	-0,73	2,89	0,00	-1,00		
	(3,20)	(2,19)	(-2,65; 1,20)	(3,37)	(0,00)	(-13,7; 11,71)	0,08	
			-0,22			-0,31	(-1,35; 1,52)	
			0,4198			0,5000	0,9003	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,6858
0	117	80	72	53	18	16		
	2,21	1,79	-0,29	2,00	1,67	-0,38		
	(2,84)	(2,58)	(-0,82; 0,24)	(2,66)	(2,63)	(-1,56; 0,81)	0,03	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,10			-0,13	(-0,42; 0,47)	
			0,2786			0,5090	0,8941	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,25	1,90	-0,22	1,61	2,17	0,67		
	(2,59)	(2,39)	(-1,53; 1,08)	(1,94)	(3,37)	(-1,79; 3,12)	-0,37	
			-0,09			0,28	(-1,43; 0,68)	
			0,7239			0,5160	0,4696	
>=2	47	33	29	29	9	9		
	2,91	3,24	0,10	1,90	1,11	-0,22		
	(2,80)	(3,15)	(-1,02; 1,22)	(2,57)	(1,83)	(-0,73; 0,29)	0,12	
			0,04			-0,08	(-0,63; 0,86)	
			0,8513			0,3466	0,7461	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,6506
Ja	98	68	61	47	13	11		
	2,92	2,78	-0,28	2,45	2,23	-0,55		
	(3,02)	(2,98)	(-1,00; 0,44)	(2,74)	(3,09)	(-2,31; 1,22)	0,09	
			-0,10			-0,19	(-0,53; 0,71)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4419			0,5059	0,7708	
Nein	98	66	58	53	20	20		
	1,86	1,53	-0,09	1,42	1,20	0,10		
	(2,46)	(2,36)	(-0,64; 0,47)	(2,18)	(2,09)	(-0,56; 0,76)	-0,08	
			-0,04			0,04	(-0,51; 0,35)	
			0,7563			0,7547	0,7144	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,3574
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	6,00	5,00	-1,00	0,00				
	(1,41)	(2,83)	(-39,1; 37,12)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,7952			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	45	13	12		
	2,29	1,68	-0,25	2,09	2,23	0,33		
	(2,89)	(2,50)	(-0,78; 0,27)	(2,58)	(3,14)	(-1,28; 1,94)	-0,21	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,09			0,12	(-0,68; 0,26)	
			0,3386			0,6576	0,3748	
Keine Knochenmetastasen	95	70	62	54	20	19		
	2,43	2,51	-0,10	1,78	1,20	-0,42		
	(2,70)	(2,90)	(-0,82; 0,63)	(2,45)	(2,04)	(-1,09; 0,25)	0,12	
			-0,04			-0,16	(-0,40; 0,64)	
			0,7913			0,2023	0,6363	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3272
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,81	3,69	-1,03	3,67	2,29	-0,43		
	(3,01)	(3,26)	(-2,29; 0,22)	(3,69)	(2,36)	(-1,33; 0,47)	-0,19	
			-0,32			-0,13	(-1,03; 0,66)	
			0,1035			0,2894	0,6551	
Niedrig	127	81	81	78	23	23		
	1,28	1,53	0,22	1,42	1,00	-0,26		
	(1,87)	(2,15)	(-0,19; 0,64)	(1,85)	(2,13)	(-1,07; 0,55)	0,26	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,12			-0,14	(-0,21; 0,73)	
			0,2883			0,5091	0,2766	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6474
<6 Monate	67	39	35	29	10	9		
	2,42	1,90	-0,60	1,72	2,30	-0,89		
	(2,92)	(2,58)	(-1,47; 0,27)	(2,37)	(2,58)	(-2,24; 0,47)	0,10	
			-0,22			-0,32	(-0,55; 0,76)	
			0,1723			0,1690	0,7507	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	2,39	2,27	-0,01	2,00	1,30	0,18		
	(2,75)	(2,83)	(-0,54; 0,52)	(2,57)	(2,51)	(-0,67; 1,03)	-0,07	
			-0,00			0,07	(-0,49; 0,34)	
			0,9646			0,6612	0,7318	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4059
Ja	71	49	43	45	14	14		
	2,56	2,92	0,23	1,82	1,14	-0,21		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,66)	(2,98)	(-0,63; 1,09)	(2,37)	(2,07)	(-0,68; 0,25)	0,18	
			0,09			-0,08	(-0,42; 0,77)	
			0,5880			0,3356	0,5593	
Nein	125	85	76	55	19	17		
	2,29	1,73	-0,42	1,96	1,95	-0,06		
	(2,88)	(2,54)	(-0,94; 0,10)	(2,62)	(2,84)	(-1,35; 1,23)	-0,13	
			-0,15			-0,02	(-0,57; 0,31)	
			0,1110			0,9243	0,5619	
RAS Mutationsstatus								
								0,8796
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	2,64	3,20	0,38	2,00				
	(2,54)	(3,36)	(-3,31; 4,06)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,15			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,8167			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	3,11	2,63	-0,14	1,07	2,20	-0,20		
	(2,92)	(3,03)	(-1,03; 0,74)	(1,82)	(2,28)	(-1,24; 0,84)	0,02	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			-0,05			-0,07	(-0,77; 0,81)	
			0,7437			0,6213	0,9568	
Unbekannt	140	92	83	84	28	26		
	2,14	1,89	-0,25	2,04	1,50	-0,12		
	(2,75)	(2,57)	(-0,76; 0,26)	(2,61)	(2,60)	(-0,95; 0,72)	-0,05	
			-0,09			-0,04	(-0,43; 0,32)	
			0,3268			0,7781	0,7884	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,63	3,29	0,40	2,00				
	(2,56)	(3,25)	(-3,68; 4,48)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,17			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,7990			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	3,68	4,00	0,25	0,75	2,00	0,50		
	(2,89)	(3,66)	(-1,19; 1,69)	(1,16)	(2,83)	(-5,85; 6,85)	-0,10	
			0,10			0,20	(-1,53; 1,33)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=100)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,7090			0,5000	0,8829	
Neg-Unb	3	2	2					
	0,00	0,00	0,00					
	(0,00)	(0,00)	(0,00; 0,00)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q18.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

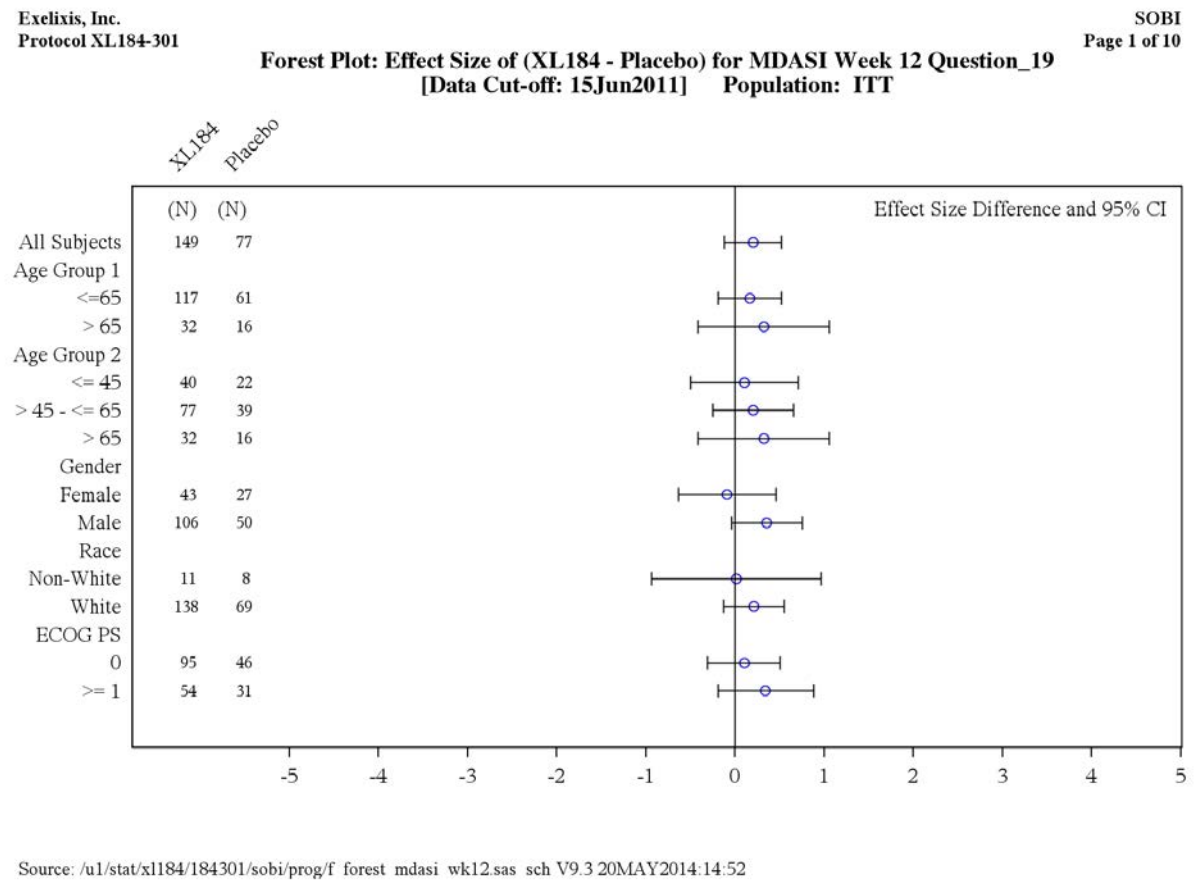


Abbildung 4-200: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

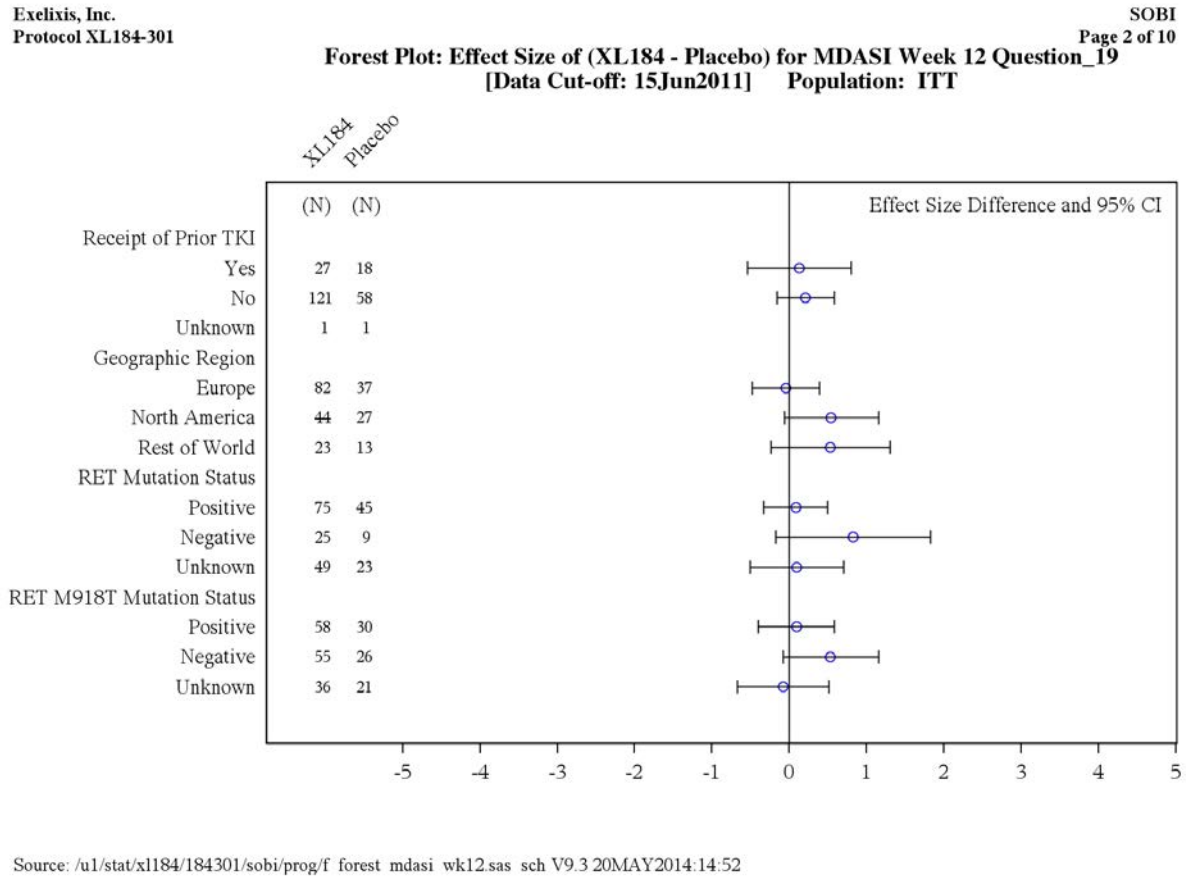


Abbildung 4-201: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt., RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

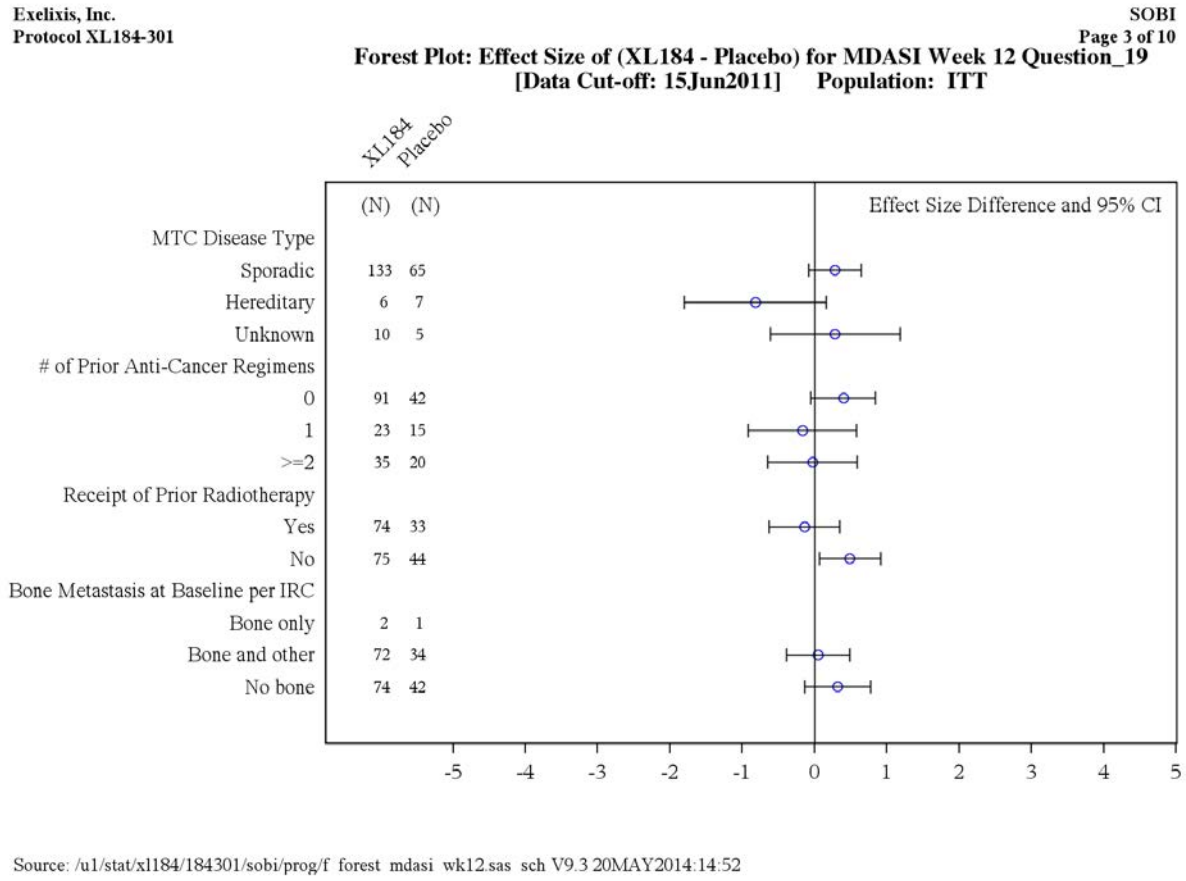


Abbildung 4-202: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

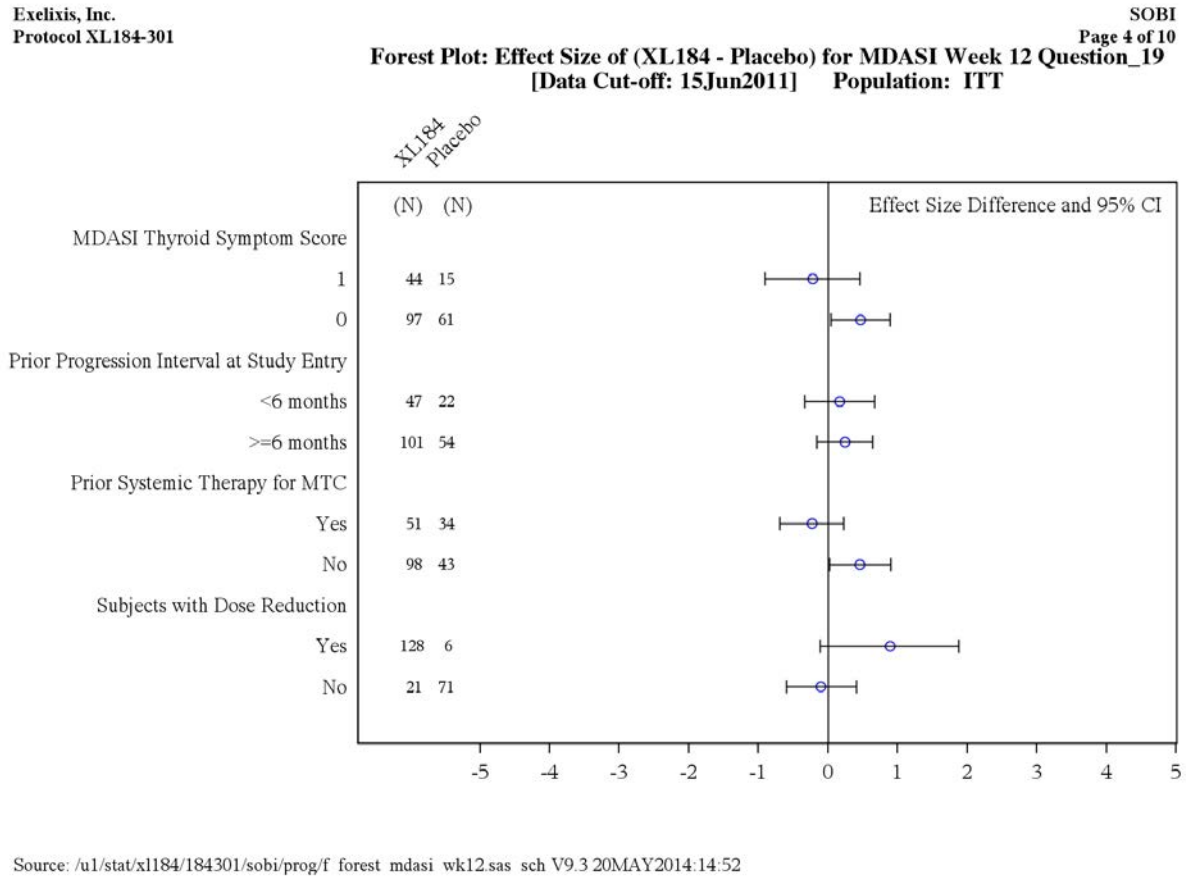


Abbildung 4-203: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

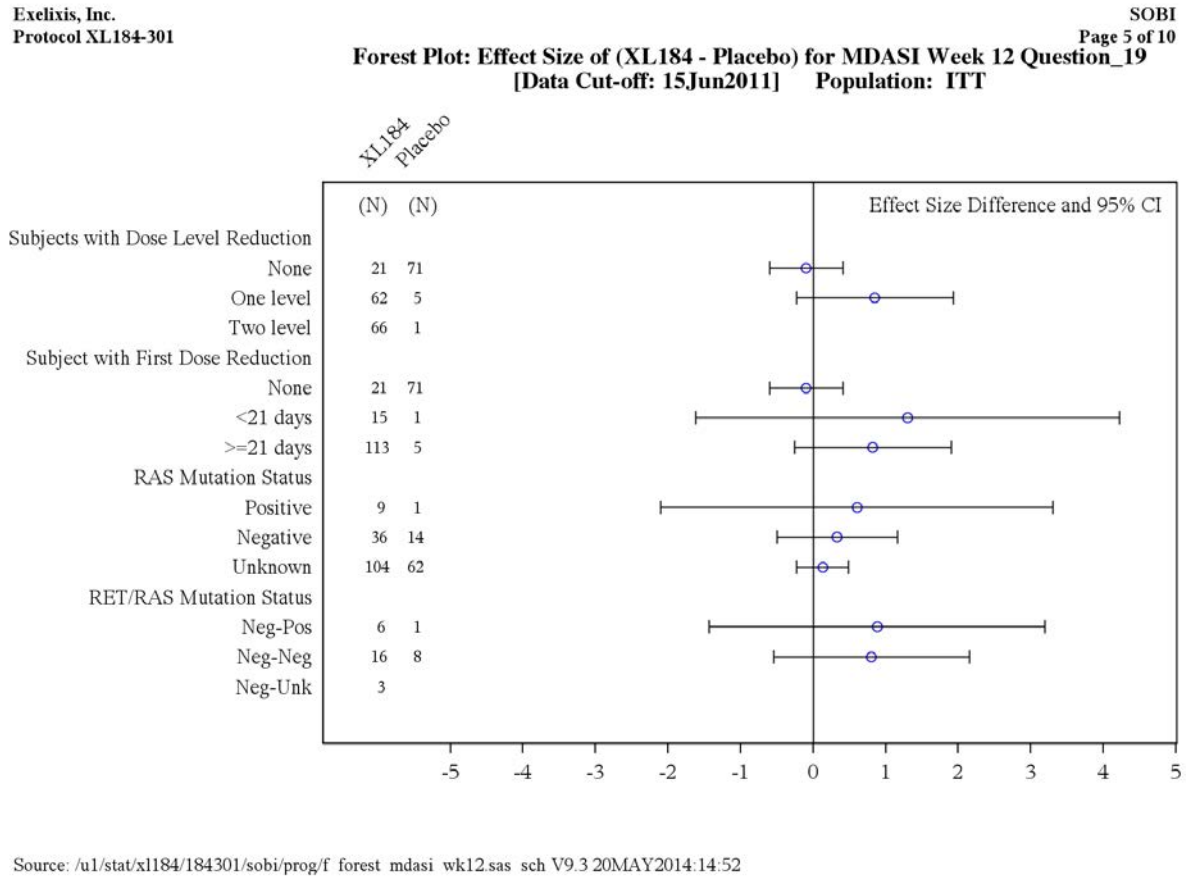


Abbildung 4-204: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 12

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-348: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Durchfall, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	167	149	101	83	77		
	3,10	4,75	1,50	3,19	4,04	0,87		
	(3,31)	(3,34)	(0,85;2,16)	(3,02)	(3,38)	(0,22;1,52)	0,20	
			0,47			0,27	(-0,12;0,52)	
			<0,0001			0,0098	0,2248	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,6894
≤ 65	156	129	117	80	64	61		
	3,13	4,53	1,29	3,45	4,27	0,77		
	(3,30)	(3,36)	(0,55;2,03)	(2,99)	(3,46)	(0,05;1,49)	0,16	
			0,40			0,24	(-0,19;0,52)	
			0,0007			0,0373	0,3692	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	3,00	5,50	2,28	2,19	3,26	1,25		
	(3,38)	(3,19)	(0,77;3,79)	(3,01)	(3,03)	(-0,43;2,93)	0,32	
			0,70			0,38	(-0,42;1,05)	
			0,0044			0,1335	0,3909	
Altersgruppe 2								
								0,9010
≤45	49	44	40	30	24	22		
	3,59	5,18	1,53	3,23	4,50	1,18		
	(3,48)	(3,27)	(0,29;2,76)	(3,09)	(3,75)	(-0,44;2,80)	0,10	
			0,46			0,35	(-0,50;0,71)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0170			0,1448	0,7347	
45 - 65	107	85	77	50	40	39		
	2,92	4,19	1,17	3,58	4,13	0,54		
	(3,21)	(3,38)	(0,23;2,10)	(2,95)	(3,31)	(-0,19;1,27)	0,20	
			0,37			0,17	(-0,25;0,65)	
			0,0149			0,1426	0,3753	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	3,00	5,50	2,28	2,19	3,26	1,25		
	(3,38)	(3,19)	(0,77;3,79)	(3,01)	(3,03)	(-0,43;2,93)	0,32	
			0,70			0,38	(-0,42;1,05)	
			0,0044			0,1335	0,3909	
Geschlecht								
								0,2122
Frauen	57	51	43	35	29	27		
	3,42	4,35	0,86	3,63	4,97	1,19		
	(3,78)	(3,62)	(-0,55;2,27)	(3,30)	(3,73)	(-0,06;2,43)	-0,09	
			0,24			0,33	(-0,64;0,46)	
			0,2238			0,0605	0,7470	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	116	106	66	54	50		
	2,97	4,92	1,76	2,95	3,54	0,70		
	(3,10)	(3,21)	(1,03;2,50)	(2,86)	(3,09)	(-0,08;1,48)	0,35	
			0,58			0,23	(-0,04;0,75)	
			<0,0001			0,0780	0,0806	
Ethnie								
								0,7216
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	9	8		
	2,90	3,75	0,91	2,09	3,33	0,88		
	(3,32)	(2,90)	(-1,61;3,43)	(2,88)	(3,28)	(-0,57;2,32)	0,01	
			0,29			0,28	(-0,94;0,96)	
			0,4405			0,1949	0,9813	
Kaukasisch	175	155	138	90	74	69		
	3,13	4,83	1,55	3,32	4,12	0,87		
	(3,32)	(3,37)	(0,86;2,24)	(3,03)	(3,40)	(0,15;1,59)	0,21	
			0,48			0,27	(-0,13;0,55)	
			<0,0001			0,0186	0,2217	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,4625
0	113	102	95	53	49	46		
	2,91	4,78	1,59	2,53	3,86	1,28		
	(3,35)	(3,23)	(0,77;2,41)	(2,87)	(3,41)	(0,50;2,07)	0,10	
			0,50			0,40	(-0,31;0,50)	
			0,0002			0,0019	0,6400	
>=1	83	65	54	48	34	31		
	3,36	4,69	1,35	3,92	4,29	0,26		
	(3,26)	(3,53)	(0,22;2,48)	(3,05)	(3,36)	(-0,90;1,41)	0,34	
			0,42			0,08	(-0,19;0,88)	
			0,0202			0,6517	0,2072	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,7005
Ja	36	34	27	24	18	18		
	3,75	5,50	1,67	3,04	4,39	1,22		
	(3,48)	(3,28)	(0,10;3,23)	(3,21)	(3,91)	(-0,40;2,85)	0,13	
			0,49			0,36	(-0,54;0,80)	
			0,0376			0,1306	0,6946	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	131	121	76	64	58		
	2,96	4,56	1,44	3,17	3,88	0,78		
	(3,28)	(3,37)	(0,70;2,18)	(2,95)	(3,22)	(0,04;1,51)	0,21	
			0,45			0,24	(-0,16;0,58)	
			0,0002			0,0391	0,2689	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	2,67	4,50	5,00	8,00	8,00	0,00		
	(3,06)	(0,71)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,2169
Europa	113	90	82	55	40	37		
	3,79	4,72	0,66	3,38	4,50	0,81		
	(3,42)	(3,23)	(-0,24;1,56)	(2,88)	(3,20)	(0,03;1,59)	-0,05	
			0,20			0,25	(-0,48;0,39)	
			0,1483			0,0414	0,8330	
Nordamerika	57	54	44	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,02	5,07	3,00	2,84	3,90	1,41		
	(2,87)	(3,51)	(1,90;4,10)	(3,03)	(3,65)	(-0,07;2,88)	0,54	
			1,02			0,48	(-0,06;1,15)	
			<0,0001			0,0603	0,0789	
Restliche Welt	26	23	23	15	14	13		
	2,50	4,09	1,65	3,20	3,00	-0,08		
	(3,05)	(3,42)	(-0,14;3,44)	(3,61)	(3,26)	(-1,37;1,22)	0,53	
			0,51			-0,02	(-0,24;1,30)	
			0,0688			0,8990	0,1712	
RET-Mutationsstatus								
								0,3235
Positiv	97	83	75	58	48	45		
	3,45	4,92	1,24	3,16	4,19	0,98		
	(3,42)	(3,25)	(0,34;2,14)	(3,04)	(3,53)	(0,12;1,84)	0,08	
			0,38			0,30	(-0,33;0,49)	
			0,0078			0,0265	0,6973	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	2,67	5,62	3,04	2,30	2,11	0,44		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,23)	(3,23)	(1,37;4,71)	(3,02)	(2,89)	(-2,56;3,45)	0,82	
			0,96			0,14	(-0,18;1,82)	
			0,0010			0,7418	0,1065	
Unbekannt	69	55	49	33	26	23		
	2,80	4,04	1,12	3,52	4,42	0,83		
	(3,18)	(3,45)	(-0,08;2,32)	(3,02)	(3,13)	(-0,29;1,95)	0,09	
			0,36			0,26	(-0,51;0,70)	
			0,0663			0,1400	0,7557	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,3219
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	3,71	5,21	1,59	2,88	4,24	1,30		
	(3,51)	(3,12)	(0,55;2,63)	(2,95)	(3,66)	(0,20;2,40)	0,09	
			0,48			0,39	(-0,40;0,58)	
			0,0034			0,0218	0,7276	
Negativ	68	61	55	30	27	26		
	2,82	4,84	1,78	2,63	2,70	0,12		
	(3,17)	(3,31)	(0,58;2,98)	(3,02)	(2,78)	(-1,13;1,36)	0,53	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,57			0,04	(-0,08;1,15)	
			0,0043			0,8505	0,0880	
Unbekannt	53	43	36	30	23	21		
	2,60	3,95	0,94	4,17	5,30	1,19		
	(3,12)	(3,62)	(-0,31;2,20)	(2,98)	(3,15)	(0,08;2,30)	-0,08	
			0,31			0,39	(-0,67;0,51)	
			0,1357			0,0370	0,7874	
MTC-Form								
								0,1784
Sporadisch	171	149	133	84	71	65		
	3,06	4,62	1,62	3,23	3,90	0,75		
	(3,24)	(3,31)	(0,90;2,34)	(2,99)	(3,32)	(0,05;1,45)	0,28	
			0,51			0,24	(-0,08;0,64)	
			<0,0001			0,0351	0,1320	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	3,90	5,29	-0,67	4,13	6,00	2,43		
	(3,81)	(4,15)	(-2,25;0,91)	(3,72)	(4,36)	(-1,15;6,00)	-0,82	
			-0,18			0,64	(-1,80;0,16)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,3276			0,1476	0,0936	
Unbekannt	15	11	10	9	5	5		
	3,07	6,18	1,20	2,00	3,20	0,20		
	(3,95)	(3,16)	(-0,95;3,35)	(2,65)	(2,17)	(-1,84;2,24)	0,28	
			0,34			0,06	(-0,61;1,18)	
			0,2393			0,7990	0,5055	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3242
0	117	99	91	53	47	42		
	2,61	4,66	2,10	2,77	3,51	0,88		
	(3,15)	(3,25)	(1,28;2,92)	(2,91)	(3,15)	(-0,07;1,84)	0,40	
			0,68			0,29	(-0,05;0,84)	
			<0,0001			0,0694	0,0787	
1	32	27	23	18	15	15		
	4,28	4,74	-0,09	4,39	5,33	0,53		
	(3,94)	(3,19)	(-2,02;1,84)	(2,87)	(3,22)	(-1,23;2,30)	-0,17	
			-0,02			0,15	(-0,92;0,58)	
			0,9264			0,5267	0,6442	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	41	35	30	21	20		
	3,53	4,98	1,00	3,20	4,29	1,10		
	(3,03)	(3,70)	(-0,34;2,34)	(3,21)	(3,82)	(0,02;2,18)	-0,03	
			0,32			0,35	(-0,65;0,59)	
			0,1381			0,0469	0,9172	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0535
Ja	98	82	74	47	37	33		
	3,19	4,41	0,97	3,32	4,46	1,42		
	(3,32)	(3,50)	(0,00;1,95)	(3,07)	(3,16)	(0,43;2,42)	-0,14	
			0,30			0,44	(-0,63;0,35)	
			0,0499			0,0064	0,5744	
Nein	98	85	75	54	46	44		
	3,01	5,07	2,03	3,07	3,70	0,45		
	(3,31)	(3,17)	(1,13;2,92)	(3,00)	(3,54)	(-0,43;1,34)	0,49	
			0,63			0,14	(0,07;0,91)	
			<0,0001			0,3038	0,0217	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,7129
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	0,50	9,00	8,50	1,00	8,00	7,00		
	(0,71)	(1,41)	(2,15;14,85)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,0374			n. b.	0,3333	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	80	72	46	38	34		
	3,08	4,39	1,06	3,33	3,74	0,88		
	(3,30)	(3,44)	(0,18;1,93)	(3,25)	(3,06)	(-0,16;1,92)	0,05	
			0,32			0,27	(-0,39;0,49)	
			0,0190			0,0939	0,8130	
Keine Knochenmetastasen	95	84	74	54	44	42		
	3,21	5,00	1,72	3,11	4,20	0,71		
	(3,35)	(3,23)	(0,72;2,71)	(2,86)	(3,63)	(-0,13;1,56)	0,32	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,54			0,22	(-0,14;0,77)	
			0,0009			0,0938	0,1736	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1011
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	5,09	5,61	0,45	5,00	6,67	1,27		
	(3,76)	(3,53)	(-0,91;1,82)	(3,18)	(3,22)	(-0,19;2,72)	-0,22	
			0,13			0,35	(-0,91;0,46)	
			0,5050			0,0834	0,5111	
Niedrig	127	98	97	78	61	61		
	2,13	4,45	2,11	2,59	3,67	0,87		
	(2,62)	(3,17)	(1,34;2,88)	(2,74)	(3,08)	(0,13;1,61)	0,47	
			0,79			0,33	(0,04;0,89)	
			<0,0001			0,0217	0,0306	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8313
<6 Monate	67	52	47	30	24	22		
	3,16	4,77	1,85	3,83	4,63	1,32		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,33)	(3,28)	(0,85;2,85)	(2,98)	(3,24)	(0,19;2,44)	0,17	
			0,57			0,41	(-0,34;0,67)	
			0,0005			0,0236	0,5166	
≥ 6 Monate	127	114	101	70	58	54		
	3,06	4,77	1,41	2,94	3,78	0,63		
	(3,33)	(3,38)	(0,55;2,26)	(3,03)	(3,45)	(-0,19;1,45)	0,24	
			0,44			0,20	(-0,16;0,64)	
			0,0015			0,1296	0,2409	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0383
Ja	71	60	51	46	35	34		
	3,97	4,68	0,25	3,52	4,80	1,03		
	(3,48)	(3,35)	(-0,85;1,36)	(3,12)	(3,60)	(0,15;1,91)	-0,23	
			0,08			0,31	(-0,69;0,22)	
			0,6455			0,0236	0,3128	
Nein	125	107	98	55	48	43		
	2,61	4,79	2,15	2,91	3,48	0,74		
	(3,12)	(3,35)	(1,35;2,96)	(2,94)	(3,13)	(-0,23;1,72)	0,46	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,70			0,24	(0,02;0,90)	
			<0,0001			0,1295	0,0427	
RAS Mutationsstatus								
								0,8184
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	4,09	5,82	2,11	4,00	0,00	0,00		
	(3,24)	(2,79)	(-0,90;5,12)	(5,66)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,60	
			0,60			0,00	(-2,10;3,30)	
			0,1448			n. b.	0,6232	
Negativ	45	42	36	14	15	14		
	2,84	4,71	2,06	2,43	3,20	1,00		
	(3,26)	(3,49)	(0,58;3,53)	(3,08)	(3,17)	(-1,18;3,18)	0,33	
			0,64			0,31	(-0,50;1,16)	
			0,0078			0,3406	0,4308	
Unbekannt	140	114	104	85	67	62		
	3,11	4,66	1,26	3,29	4,28	0,85		
	(3,34)	(3,34)	(0,48;2,03)	(2,98)	(3,40)	(0,17;1,54)	0,13	
			0,39			0,27	(-0,23;0,48)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0017			0,0153	0,4797	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,8202
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	4,00	6,63	3,50	4,00	0,00	0,00		
	(3,70)	(2,62)	(0,00;7,00)	(5,66)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,88	
			0,88			0,00	(-1,44;3,19)	
			0,0498			n. b.	0,3754	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,37	5,44	2,88	1,88	2,38	0,50		
	(3,13)	(3,62)	(0,44;5,31)	(2,47)	(2,97)	(-2,99;3,99)	0,80	
			0,97			0,17	(-0,55;2,15)	
			0,0238			0,7447	0,2308	
Neg-Unb	3 1,00 (1,73)	3 4,00 (1,73)	3 3,00 (-5,61;11,61) n. b. 0,2724	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q19.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

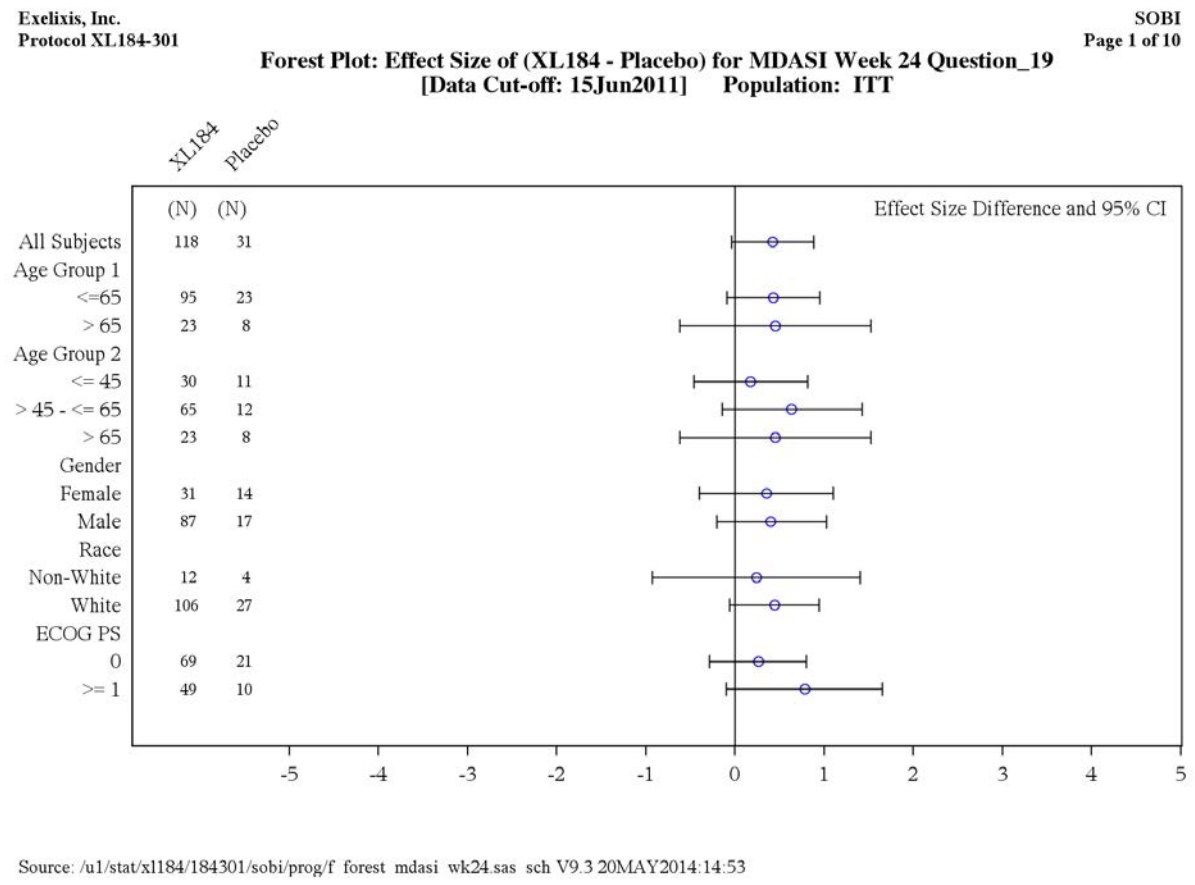


Abbildung 4-205: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

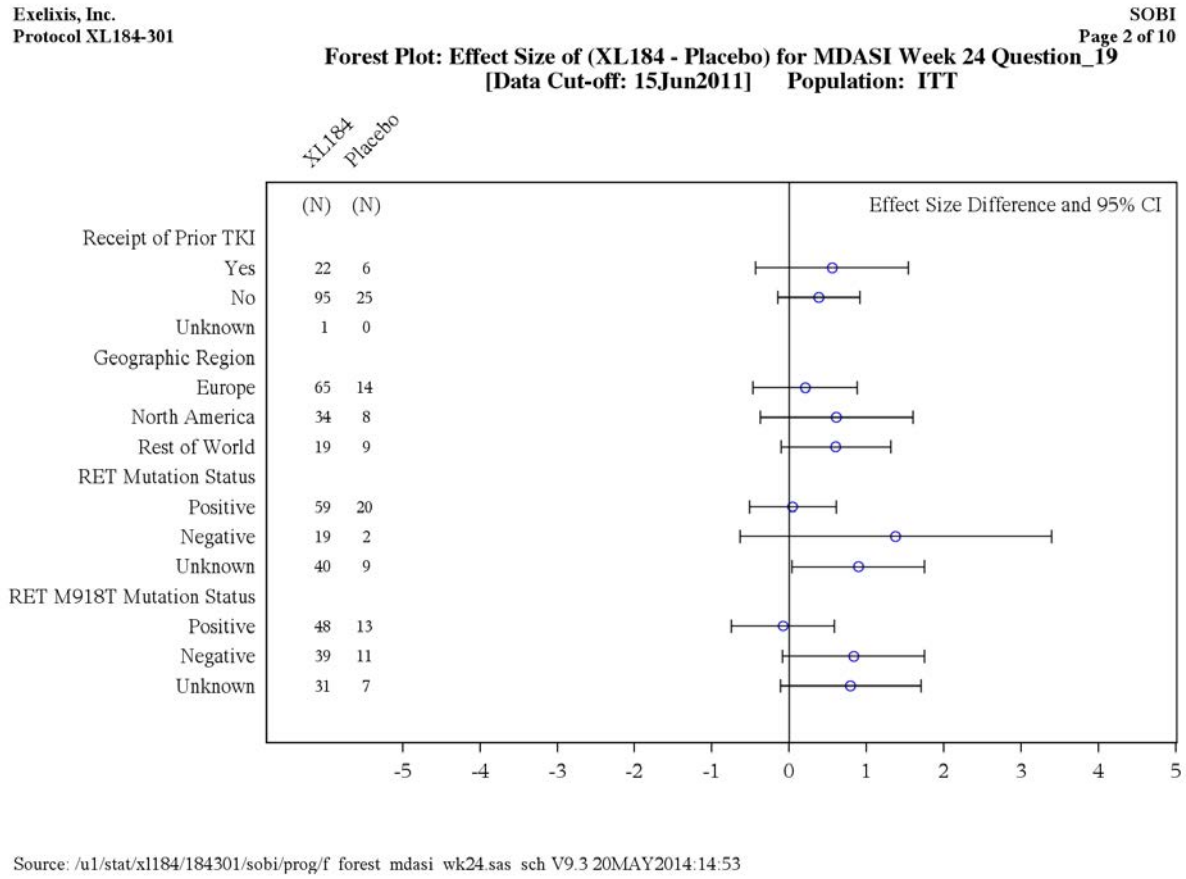


Abbildung 4-206: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

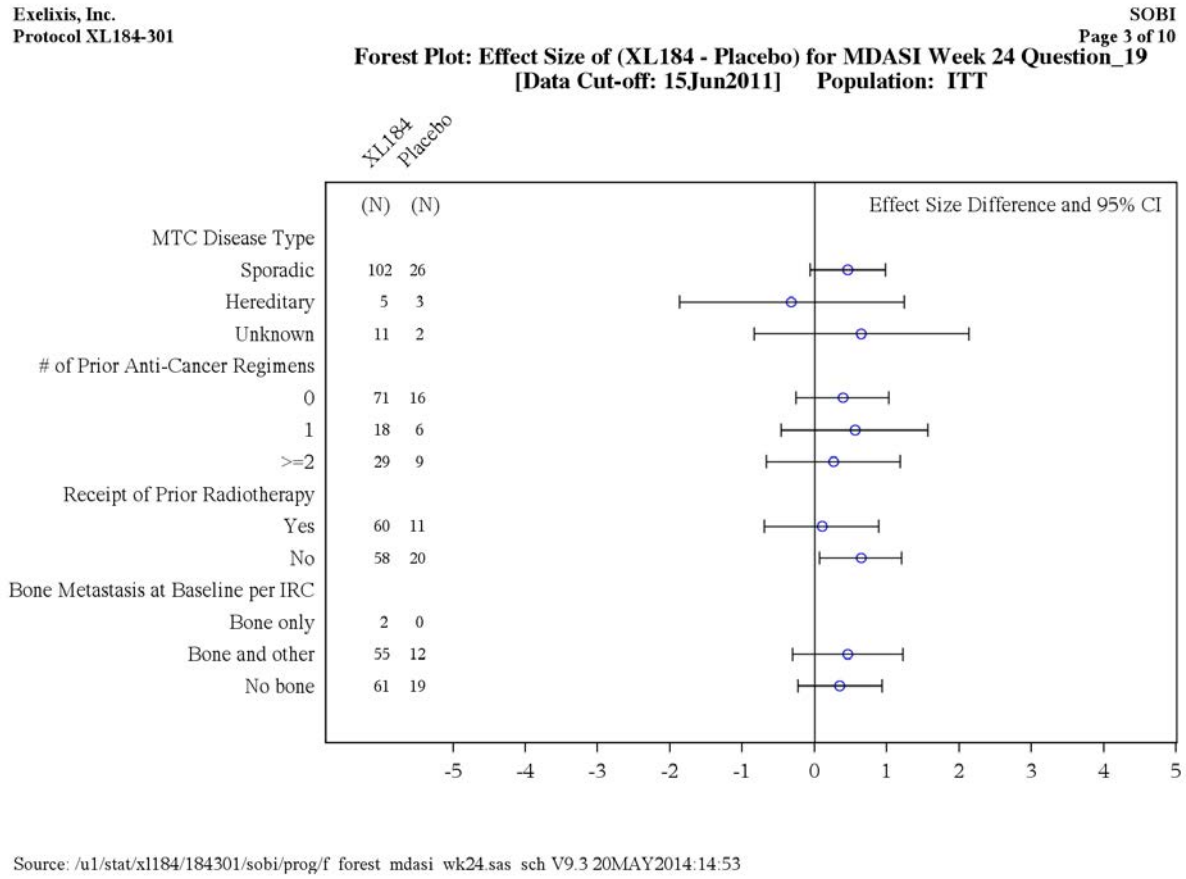


Abbildung 4-207: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

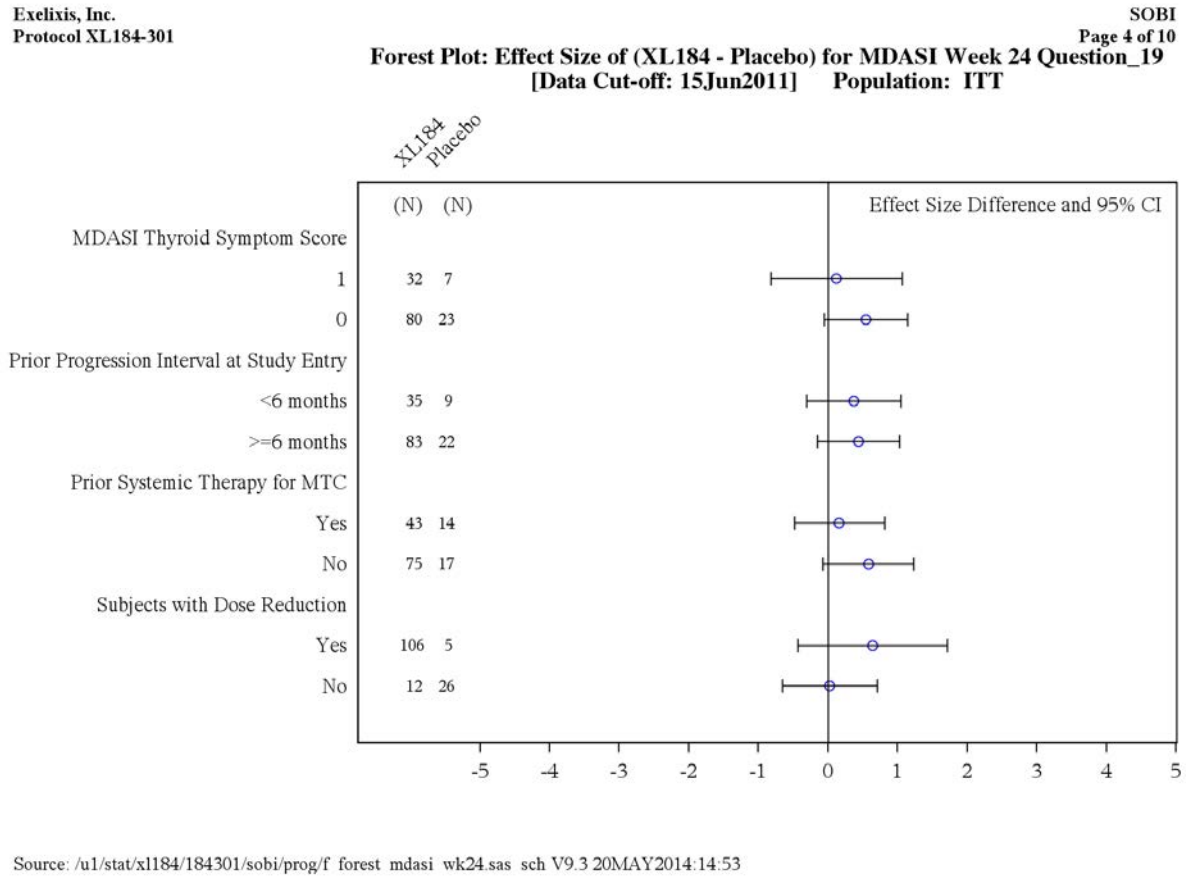


Abbildung 4-208: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

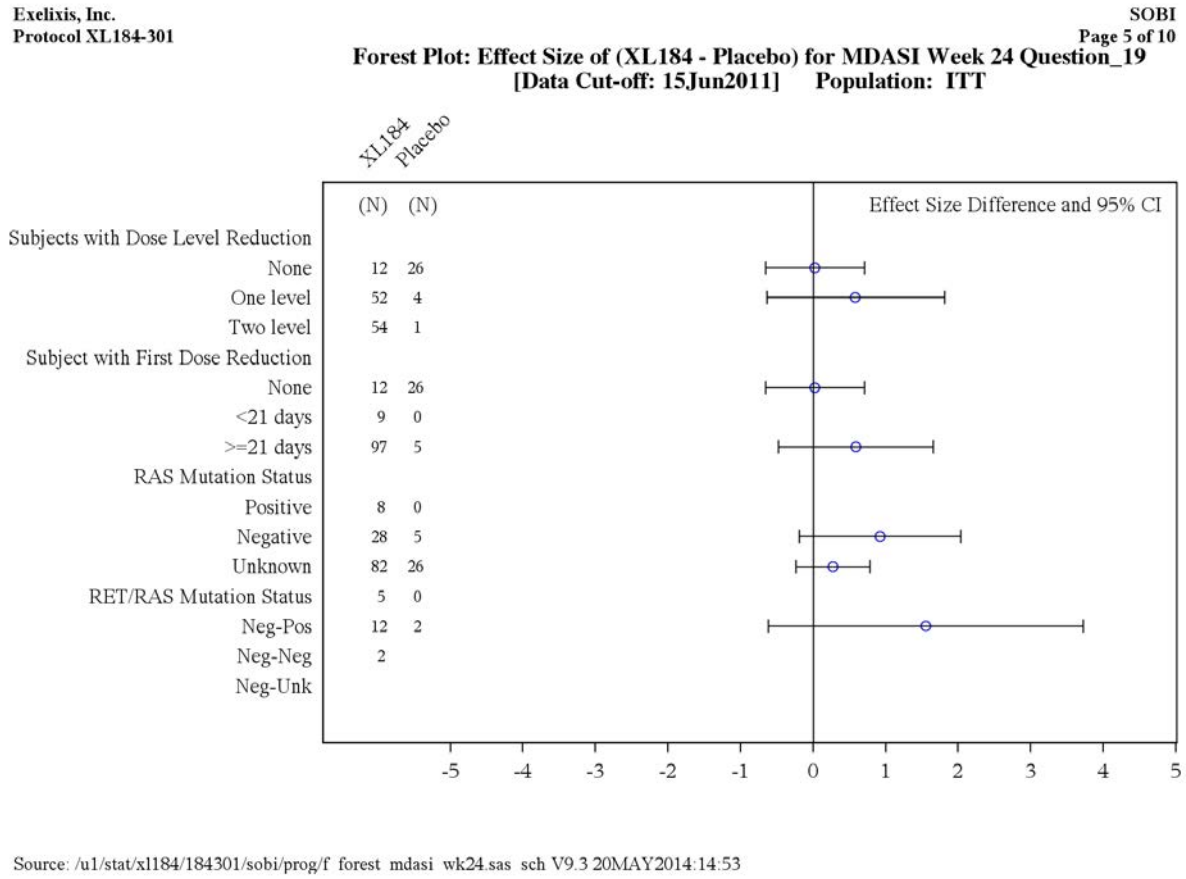


Abbildung 4-209: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Durchfall, Woche 24

Quelle: f8.1_q19_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-349: Subgruppenanalyse MDASI-THY - Durchfall, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	133	118	101	33	31		
	3,10	4,83	2,00	3,19	3,21	0,65		
	(3,31)	(3,35)	(1,29; 2,71)	(3,02)	(3,29)	(-0,39; 1,68)	0,42	
			0,62			0,20	(-0,04; 0,88)	
			<0,0001			0,2130	0,0721	
Altersgruppe 1								
								0,9475
<= 65	156	106	95	80	24	23		
	3,13	4,95	1,88	3,45	3,29	0,52		
	(3,30)	(3,44)	(1,09; 2,68)	(2,99)	(3,04)	(-0,35; 1,40)	0,43	
			0,59			0,16	(-0,09; 0,95)	
			<0,0001			0,2284	0,1070	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	3,00	4,33	2,48	2,19	3,00	1,00		
	(3,38)	(3,00)	(0,75; 4,21)	(3,01)	(4,06)	(-2,84; 4,84)	0,45	
			0,76			0,31	(-0,62; 1,52)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0070			0,5579	0,3928	
Altersgruppe 2								
								0,7266
<=45	49	34	30	30	12	11		
	3,59	5,91	1,67	3,23	3,92	1,09		
	(3,48)	(3,02)	(0,52; 2,81)	(3,09)	(3,26)	(-0,72; 2,90)	0,17	
			0,50			0,33	(-0,46; 0,81)	
			0,0058			0,2099	0,5863	
45 - 65	107	72	65	50	12	12		
	2,92	4,50	1,98	3,58	2,67	0,00		
	(3,21)	(3,55)	(0,94; 3,03)	(2,95)	(2,81)	(-0,61; 0,61)	0,63	
			0,63			0,00	(-0,15; 1,42)	
			0,0003			1,0000	0,1120	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	3,00	4,33	2,48	2,19	3,00	1,00		
	(3,38)	(3,00)	(0,75; 4,21)	(3,01)	(4,06)	(-2,84; 4,84)	0,45	
			0,76			0,31	(-0,62; 1,52)	
			0,0070			0,5579	0,3928	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,9780
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	3,42	4,89	1,55	3,63	3,64	0,29		
	(3,78)	(3,22)	(-0,09; 3,19)	(3,30)	(3,34)	(-1,60; 2,17)	0,35	
			0,43			0,08	(-0,40; 1,10)	
			0,0638			0,7488	0,3500	
Männer	139	95	87	66	19	17		
	2,97	4,80	2,16	2,95	2,89	0,94		
	(3,10)	(3,42)	(1,37; 2,95)	(2,86)	(3,30)	(-0,32; 2,21)	0,40	
			0,71			0,31	(-0,21; 1,02)	
			<0,0001			0,1345	0,1947	
Ethnie								
								0,7739
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,90	3,38	1,00	2,09	1,60	0,25		
	(3,32)	(3,25)	(-1,10; 3,10)	(2,88)	(2,07)	(-1,75; 2,25)	0,24	
			0,31			0,08	(-0,93; 1,40)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3168			0,7177	0,6701	
Kaukasisch	175	120	106	90	28	27		
	3,13	4,98	2,11	3,32	3,50	0,70		
	(3,32)	(3,34)	(1,35; 2,88)	(3,03)	(3,40)	(-0,48; 1,89)	0,44	
			0,66			0,22	(-0,06; 0,94)	
			<0,0001			0,2335	0,0867	
ECOG-PS								
								0,2985
0	113	76	69	53	21	21		
	2,91	4,71	2,01	2,53	3,10	1,19		
	(3,35)	(3,33)	(1,12; 2,91)	(2,87)	(2,93)	(-0,03; 2,41)	0,26	
			0,63			0,37	(-0,29; 0,80)	
			<0,0001			0,0549	0,3488	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	3,36	4,98	1,98	3,92	3,42	-0,50		
	(3,26)	(3,40)	(0,78; 3,18)	(3,05)	(3,96)	(-2,59; 1,59)	0,78	
			0,62			-0,16	(-0,10; 1,65)	
			0,0018			0,6008	0,0799	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,7422
Ja	36	28	22	24	6	6		
	3,75	5,21	2,18	3,04	2,00	0,33		
	(3,48)	(3,54)	(0,45; 3,92)	(3,21)	(3,03)	(-0,52; 1,19)	0,55	
			0,65			0,10	(-0,44; 1,54)	
			0,0161			0,3632	0,2664	
Nein	157	104	95	76	27	25		
	2,96	4,73	1,94	3,17	3,48	0,72		
	(3,28)	(3,32)	(1,14; 2,74)	(2,95)	(3,33)	(-0,57; 2,01)	0,38	
			0,61			0,23	(-0,15; 0,91)	
			<0,0001			0,2613	0,1551	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	2,67	4,00	4,00	8,00				
	(3,06)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,7109
Europa	113	72	65	55	15	14		
	3,79	4,71	1,11	3,38	3,07	0,43		
	(3,42)	(3,28)	(0,11; 2,11)	(2,88)	(3,35)	(-0,52; 1,38)	0,21	
			0,34			0,13	(-0,47; 0,88)	
			0,0308			0,3491	0,5404	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,02	5,48	3,91	2,84	3,44	2,13		
	(2,87)	(3,55)	(2,65; 5,18)	(3,03)	(3,68)	(-0,99; 5,24)	0,61	
			1,34			0,73	(-0,38; 1,60)	
			<0,0001			0,1502	0,2196	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,50	3,84	1,63	3,20	3,22	-0,33		
	(3,05)	(3,02)	(0,38; 2,88)	(3,61)	(3,15)	(-2,76; 2,10)	0,60	
			0,50			-0,10	(-0,11; 1,31)	
			0,0132			0,7599	0,0921	
RET-Mutationsstatus								
								0,1417

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	67	59	58	21	20		
	3,45	4,99	1,69	3,16	3,29	1,55		
	(3,42)	(3,14)	(0,70; 2,69)	(3,04)	(3,21)	(0,28; 2,82)	0,04	
			0,52			0,47	(-0,52; 0,61)	
			0,0012			0,0198	0,8763	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,67	5,39	3,37	2,30	1,50	-1,00		
	(3,23)	(3,51)	(1,33; 5,41)	(3,02)	(2,12)	(-1,00; -1,00)	1,37	
			1,06			-0,31	(-0,64; 3,39)	
			0,0027			<0,0001	0,1700	
Unbekannt	69	43	40	33	10	9		
	2,80	4,28	1,80	3,52	3,40	-1,00		
	(3,18)	(3,59)	(0,58; 3,02)	(3,02)	(3,78)	(-2,96; 0,96)	0,89	
			0,58			-0,32	(0,03; 1,75)	
			0,0048			0,2731	0,0418	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1848
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,71	5,30	1,96	2,88	3,36	2,23		
	(3,51)	(2,90)	(0,90; 3,01)	(2,95)	(3,48)	(0,33; 4,13)	-0,08	
			0,59			0,67	(-0,75; 0,58)	
			0,0005			0,0249	0,8063	
Negativ	68	44	39	30	12	11		
	2,82	4,82	2,05	2,63	1,50	-0,55		
	(3,17)	(3,64)	(0,58; 3,52)	(3,02)	(1,83)	(-2,12; 1,03)	0,83	
			0,66			-0,17	(-0,09; 1,75)	
			0,0075			0,4572	0,0747	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,60	4,14	2,00	4,17	5,86	-0,43		
	(3,12)	(3,58)	(0,70; 3,30)	(2,98)	(3,34)	(-1,61; 0,75)	0,79	
			0,65			-0,14	(-0,12; 1,70)	
			0,0038			0,4072	0,0855	
MTC-Form								
								0,6081
Sporadisch	171	114	102	84	28	26		
	3,06	4,81	2,19	3,23	3,14	0,73		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,24)	(3,30)	(1,41; 2,96)	(2,99)	(3,40)	(-0,48; 1,94)	0,46	
			0,69			0,23	(-0,06; 0,98)	
			<0,0001			0,2238	0,0828	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	3,90	4,86	-0,20	4,13	5,00	1,00		
	(3,81)	(4,10)	(-5,12; 4,72)	(3,72)	(3,00)	(-1,48; 3,48)	-0,32	
			-0,05			0,27	(-1,87; 1,24)	
			0,9156			0,2254	0,6349	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	3,07	5,00	1,27	2,00	1,50	-1,00		
	(3,95)	(3,74)	(-0,83; 3,38)	(2,65)	(0,71)	(-26,4; 24,41)	0,64	
			0,36			-0,28	(-0,84; 2,13)	
			0,2077			0,7048	0,3617	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,8612
0	117	79	71	53	18	16		
	2,61	4,85	2,51	2,77	2,78	1,31		
	(3,15)	(3,34)	(1,63; 3,39)	(2,91)	(2,84)	(-0,29; 2,91)	0,39	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,82			0,43	(-0,26; 1,03)	
			<0,0001			0,1010	0,2350	
1	32	21	18	18	6	6		
	4,28	4,00	0,33	4,39	2,67	-1,67		
	(3,94)	(3,10)	(-1,63; 2,29)	(2,87)	(3,20)	(-4,76; 1,42)	0,56	
			0,09			-0,46	(-0,46; 1,57)	
			0,7241			0,2242	0,2685	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	3,53	5,30	1,79	3,20	4,44	1,00		
	(3,03)	(3,53)	(0,23; 3,36)	(3,21)	(4,16)	(-0,22; 2,22)	0,26	
			0,58			0,32	(-0,67; 1,18)	
			0,0263			0,0943	0,5785	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2674
Ja	98	67	60	47	13	11		
	3,19	4,55	1,77	3,32	4,38	1,45		
	(3,32)	(3,62)	(0,71; 2,82)	(3,07)	(3,82)	(-0,52; 3,43)	0,10	
			0,54			0,45	(-0,70; 0,89)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0014			0,1324	0,8094	
Nein	98	66	58	54	20	20		
	3,01	5,11	2,24	3,07	2,45	0,20		
	(3,31)	(3,06)	(1,26; 3,22)	(3,00)	(2,72)	(-1,08; 1,48)	0,64	
			0,70			0,06	(0,07; 1,20)	
			<0,0001			0,7464	0,0278	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,8020
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	0,50	7,00	6,50	1,00				
	(0,71)	(1,41)	(-12,6; 25,56)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1444			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	3,08	4,65	2,00	3,33	2,77	0,50		
	(3,30)	(3,36)	(0,93; 3,07)	(3,25)	(3,44)	(-1,96; 2,96)	0,46	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,61			0,15	(-0,31; 1,22)	
			0,0004			0,6634	0,2360	
Keine Knochenmetastasen	95	69	61	54	20	19		
	3,21	4,93	1,85	3,11	3,50	0,74		
	(3,35)	(3,38)	(0,87; 2,84)	(2,86)	(3,24)	(-0,24; 1,71)	0,35	
			0,58			0,23	(-0,23; 0,93)	
			0,0004			0,1298	0,2311	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,5673
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	5,09	5,81	0,88	5,00	5,29	0,43		
	(3,76)	(3,14)	(-0,69; 2,44)	(3,18)	(3,20)	(-1,49; 2,34)	0,12	
			0,24			0,12	(-0,82; 1,07)	
			0,2619			0,6036	0,7932	
Niedrig	127	80	80	78	23	23		
	2,13	4,70	2,48	2,59	3,00	1,04		
	(2,62)	(3,26)	(1,68; 3,27)	(2,74)	(3,18)	(-0,09; 2,18)	0,54	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,93			0,39	(-0,06; 1,14)	
			<0,0001			0,0692	0,0776	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8993
<6 Monate	67	39	35	30	10	9		
	3,16	5,18	2,31	3,83	5,20	1,11		
	(3,33)	(3,46)	(1,27; 3,36)	(2,98)	(3,33)	(-0,63; 2,85)	0,37	
			0,72			0,34	(-0,31; 1,05)	
			<0,0001			0,1786	0,2741	
≥ 6 Monate	127	94	83	70	23	22		
	3,06	4,68	1,87	2,94	2,35	0,45		
	(3,33)	(3,32)	(0,95; 2,79)	(3,03)	(2,93)	(-0,90; 1,81)	0,44	
			0,58			0,14	(-0,15; 1,03)	
			0,0001			0,4923	0,1449	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4183
Ja	71	49	43	46	14	14		
	3,97	4,63	0,98	3,52	4,00	0,43		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,48)	(3,43)	(-0,22; 2,17)	(3,12)	(3,78)	(-0,55; 1,41)	0,16	
			0,29			0,13	(-0,48; 0,81)	
			0,1064			0,3619	0,6119	
Nein	125	84	75	55	19	17		
	2,61	4,94	2,59	2,91	2,63	0,82		
	(3,12)	(3,32)	(1,71; 3,46)	(2,94)	(2,83)	(-1,00; 2,64)	0,58	
			0,84			0,27	(-0,08; 1,23)	
			<0,0001			0,3517	0,0848	
RAS Mutationsstatus								
								0,2984
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	4,09	6,10	2,63	4,00				
	(3,24)	(3,93)	(-1,35; 6,60)	(5,66)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,74			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1619			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	2,84	4,81	2,75	2,43	3,00	-0,20		
	(3,26)	(3,31)	(1,26; 4,24)	(3,08)	(4,06)	(-1,24; 0,84)	0,92	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,85			-0,06	(-0,19; 2,03)	
			0,0008			0,6213	0,1024	
Unbekannt	140	91	82	85	28	26		
	3,11	4,69	1,68	3,29	3,25	0,81		
	(3,34)	(3,31)	(0,84; 2,53)	(2,98)	(3,22)	(-0,42; 2,04)	0,27	
			0,52			0,25	(-0,24; 0,78)	
			0,0002			0,1885	0,2914	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	4,00	6,14	3,20	4,00				
	(3,70)	(3,72)	(-3,85; 10,25)	(5,66)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,80			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2759			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,37	5,43	3,58	1,88	1,50	-1,00		
	(3,13)	(3,46)	(1,02; 6,15)	(2,47)	(2,12)	(-1,00; -1,00)	1,55	
			1,21			-0,34	(-0,62; 3,72)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0105			<0,0001	0,1461	
Neg-Unb	3	2	2					
	1,00	2,50	2,50					
	(1,73)	(3,54)	(-29,3; 34,27)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q19.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität – MDASI-THY

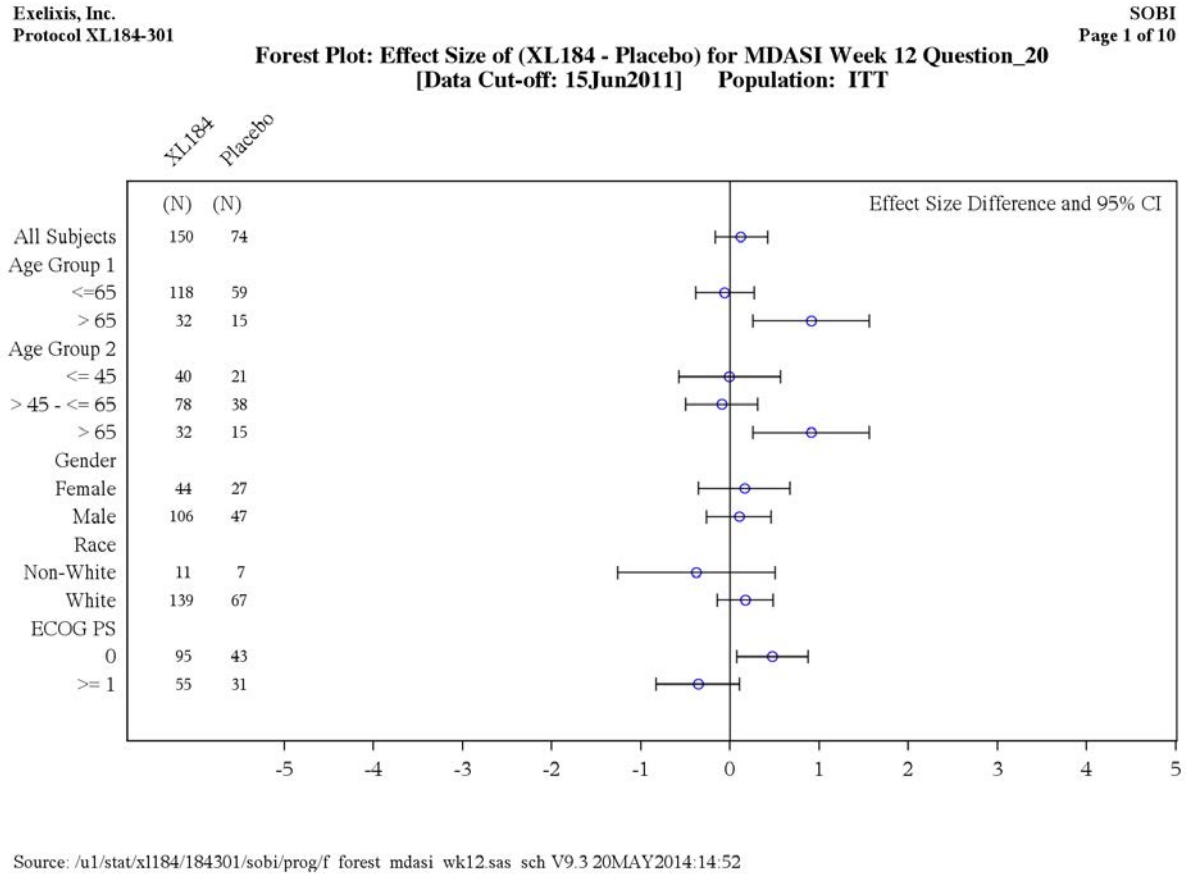


Abbildung 4-210: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

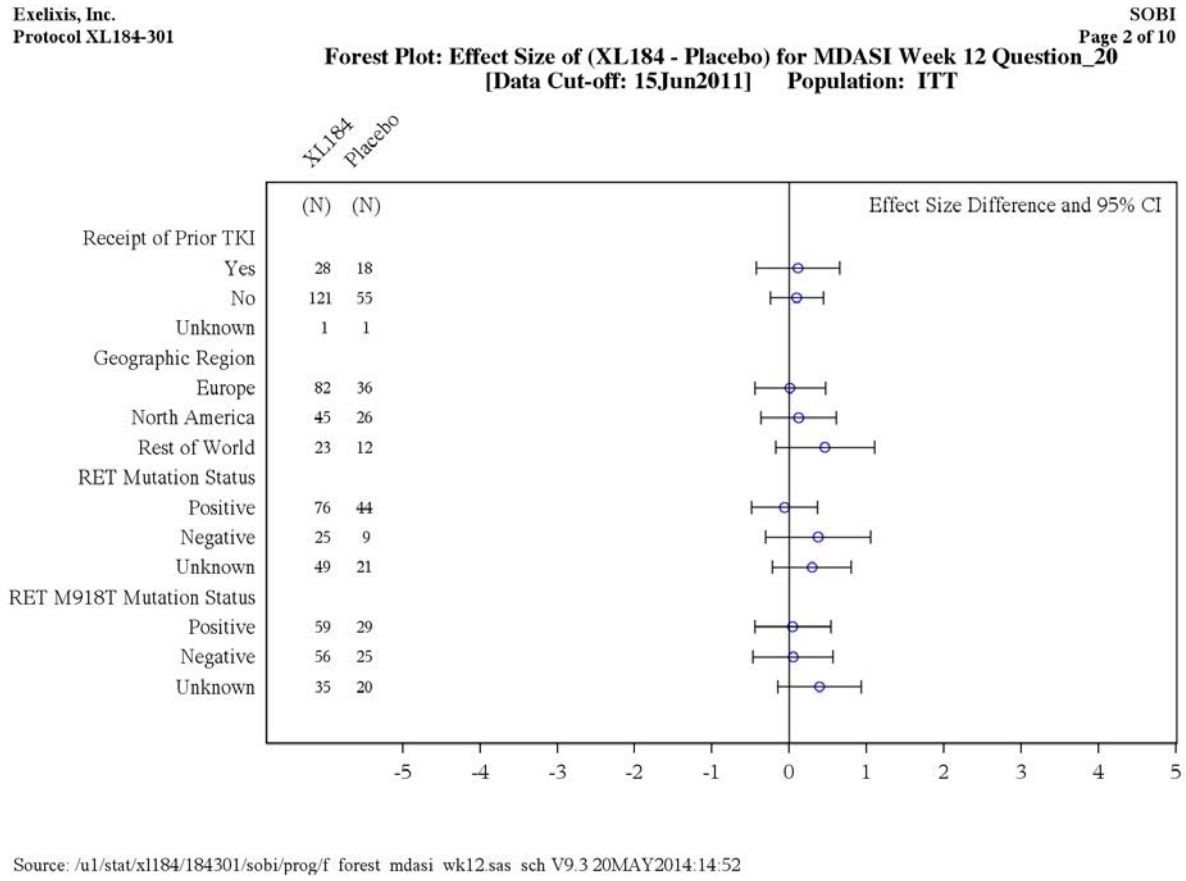


Abbildung 4-211: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

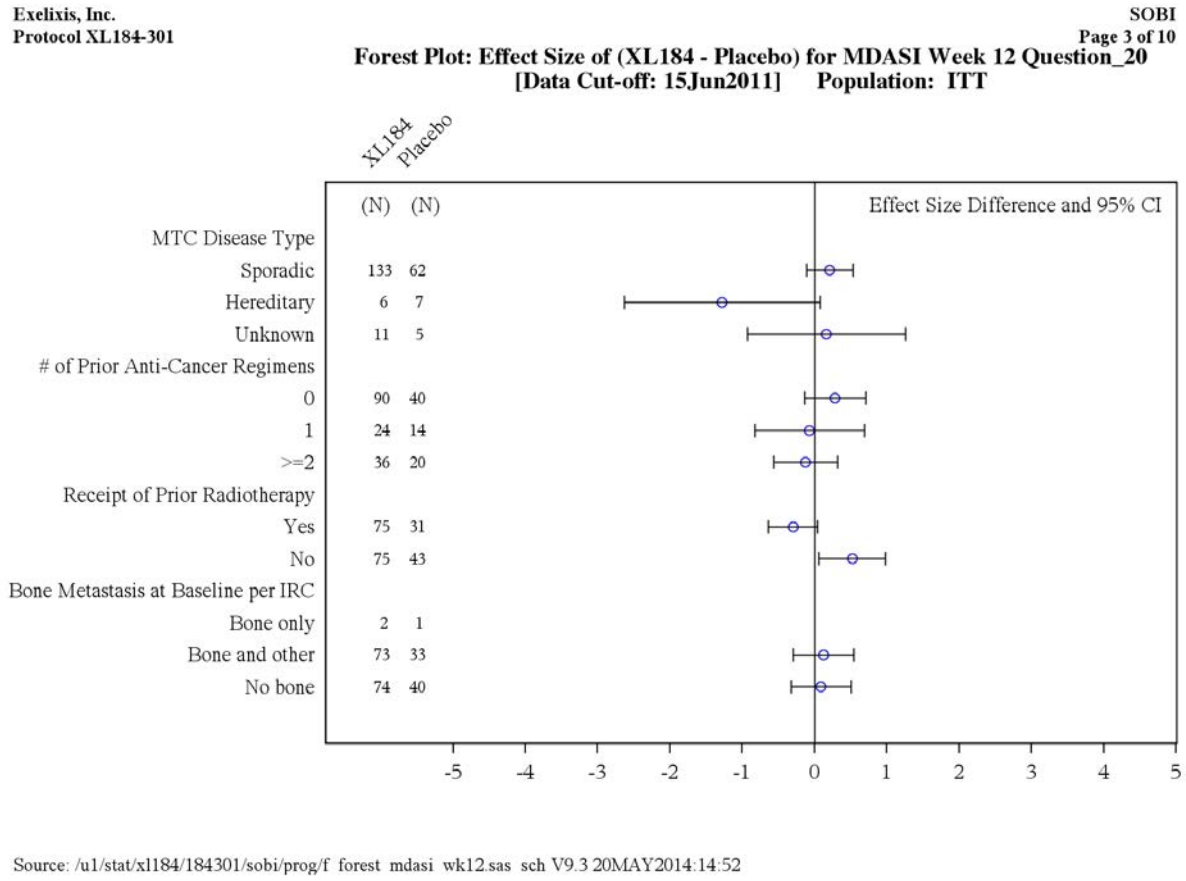


Abbildung 4-212: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

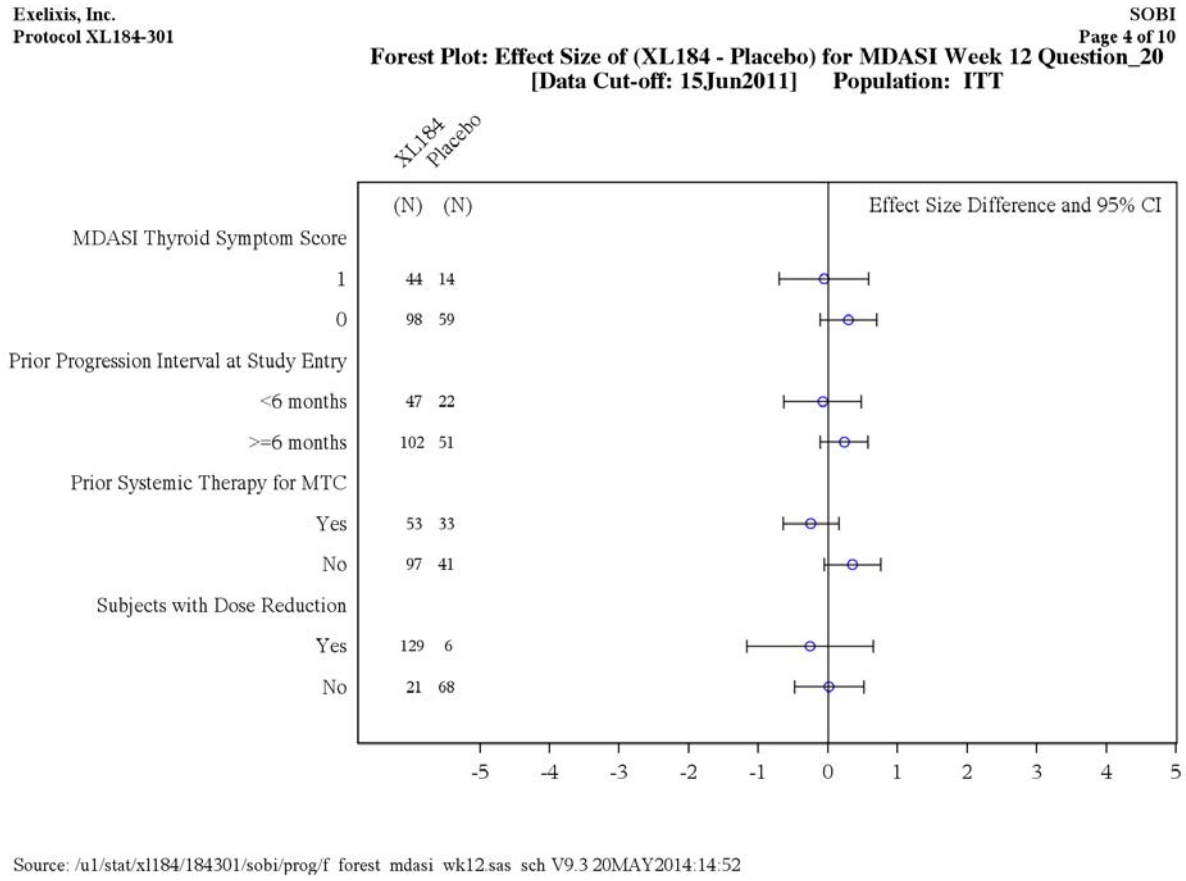


Abbildung 4-213: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

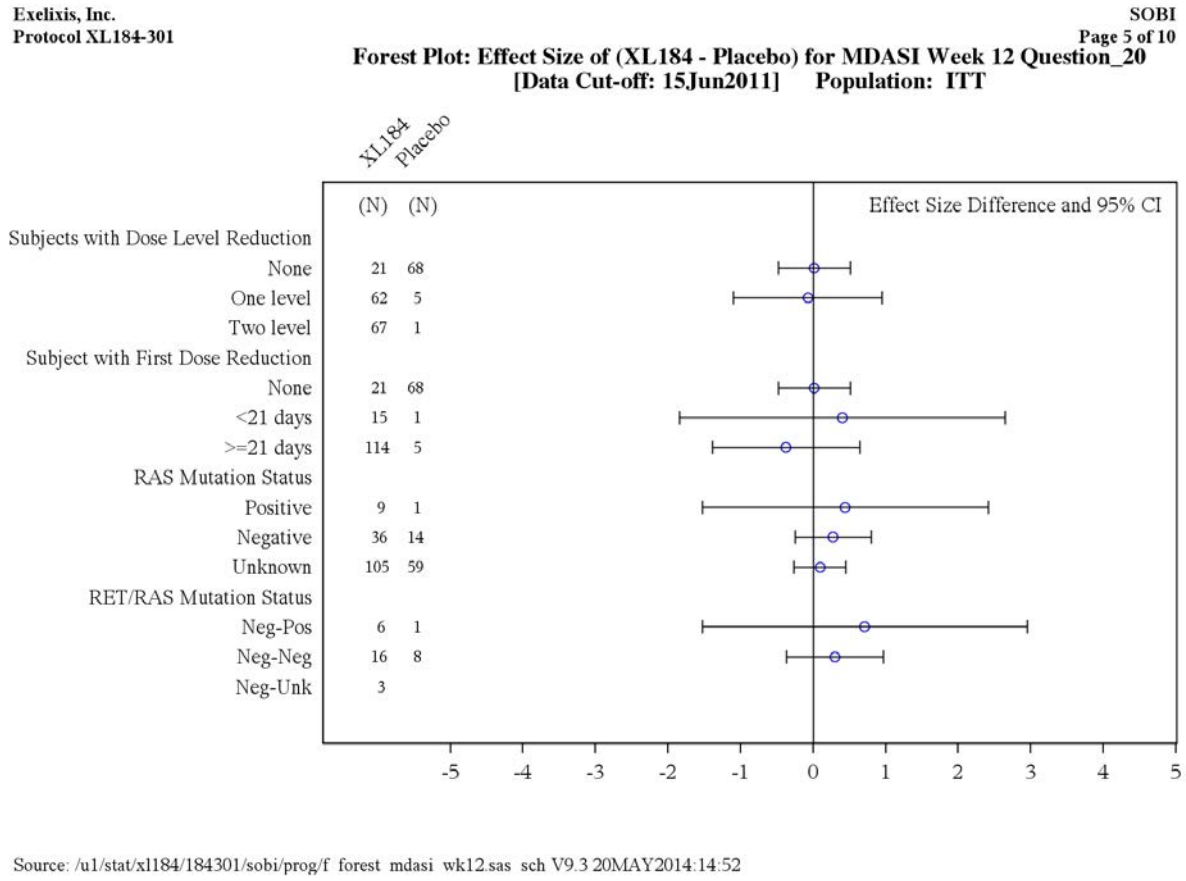


Abbildung 4-214: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-350: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	168	150	99	82	74		
	2,96	4,18	1,18	2,71	3,29	0,82		
	(2,97)	(3,17)	(0,68;1,68)	(2,80)	(3,36)	(0,13;1,52)	0,12	
			0,41			0,28	(-0,17;0,42)	
			<0,0001			0,0207	0,4139	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,0150
≤ 65	156	130	118	79	63	59		
	3,16	4,14	0,90	2,89	3,65	1,08		
	(3,04)	(3,23)	(0,34;1,46)	(2,77)	(3,45)	(0,28;1,88)	-0,06	
			0,30			0,37	(-0,39;0,27)	
			0,0020			0,0087	0,7049	
> 65	40	38	32	20	19	15		
	2,18	4,32	2,22	2,00	2,11	-0,20		
	(2,57)	(2,98)	(1,18;3,26)	(2,87)	(2,83)	(-1,61;1,21)	0,91	
			0,83			-0,07	(0,25;1,56)	
			0,0001			0,7650	0,0081	
Altersgruppe 2								
								0,0509
≤45	49	44	40	30	23	21		
	3,20	3,82	0,83	3,00	3,39	0,86		
	(2,99)	(3,19)	(-0,24;1,89)	(2,92)	(3,54)	(-0,39;2,11)	-0,01	
			0,28			0,29	(-0,58;0,56)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1249			0,1677	0,9698	
45 - 65	107	86	78	49	40	38		
	3,14	4,30	0,94	2,82	3,80	1,21		
	(3,07)	(3,26)	(0,26;1,61)	(2,70)	(3,44)	(0,14;2,28)	-0,09	
			0,32			0,41	(-0,50;0,31)	
			0,0070			0,0281	0,6527	
> 65	40	38	32	20	19	15		
	2,18	4,32	2,22	2,00	2,11	-0,20		
	(2,57)	(2,98)	(1,18;3,26)	(2,87)	(2,83)	(-1,61;1,21)	0,91	
			0,83			-0,07	(0,25;1,56)	
			0,0001			0,7650	0,0081	
Geschlecht								
								0,8675
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	3,12	4,17	1,11	3,20	3,79	0,67		
	(2,85)	(3,05)	(0,17;2,06)	(2,82)	(3,48)	(-0,42;1,75)	0,16	
			0,39			0,24	(-0,36;0,67)	
			0,0224			0,2183	0,5421	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	116	106	64	53	47		
	2,89	4,18	1,21	2,44	3,02	0,91		
	(3,03)	(3,23)	(0,61;1,80)	(2,77)	(3,30)	(-0,01;1,84)	0,10	
			0,41			0,31	(-0,27;0,46)	
			0,0001			0,0532	0,5922	
Ethnie								
								0,2948
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	8	7		
	3,24	3,75	0,00	2,36	3,75	1,14		
	(3,06)	(2,90)	(-1,83;1,83)	(2,80)	(3,33)	(-0,95;3,24)	-0,38	
			0,00			0,38	(-1,26;0,50)	
			1,0000			0,2308	0,3695	
Kaukasisch	175	156	139	88	74	67		
	2,93	4,21	1,27	2,75	3,24	0,79		
	(2,97)	(3,20)	(0,75;1,79)	(2,81)	(3,39)	(0,04;1,54)	0,17	
			0,44			0,27	(-0,15;0,48)	
			<0,0001			0,0392	0,2960	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0082
0	113	102	95	51	48	43		
	2,49	4,28	1,76	1,63	2,31	0,51		
	(2,82)	(3,07)	(1,17;2,35)	(2,30)	(3,07)	(-0,41;1,43)	0,47	
			0,66			0,19	(0,07;0,87)	
			<0,0001			0,2690	0,0223	
>=1	83	66	55	48	34	31		
	3,60	4,02	0,18	3,85	4,68	1,26		
	(3,06)	(3,34)	(-0,67;1,04)	(2,84)	(3,32)	(0,16;2,36)	-0,36	
			0,06			0,42	(-0,83;0,10)	
			0,6716			0,0264	0,1266	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,4222
Ja	36	35	28	24	18	18		
	2,92	4,11	0,68	2,42	2,44	0,39		
	(2,76)	(3,34)	(-0,38;1,73)	(2,47)	(3,36)	(-0,43;1,21)	0,11	
			0,26			0,15	(-0,43;0,65)	
			0,1983			0,3313	0,6873	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	131	121	74	63	55		
	2,91	4,15	1,26	2,78	3,52	0,98		
	(2,99)	(3,14)	(0,69;1,82)	(2,92)	(3,38)	(0,08;1,89)	0,09	
			0,42			0,33	(-0,25;0,44)	
			<0,0001			0,0340	0,5999	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	6,00	7,00	6,00	4,00	4,00	0,00		
	(4,00)	(1,41)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,5178
Europa	113	90	82	54	40	36		
	2,99	4,26	1,11	3,06	4,03	1,08		
	(2,82)	(3,13)	(0,38;1,84)	(2,87)	(3,52)	(-0,05;2,21)	0,01	
			0,39			0,38	(-0,45;0,47)	
			0,0032			0,0598	0,9683	
Nordamerika	57	55	45	30	29	26		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	3,12	4,18	1,29	1,30	1,93	0,96		
	(3,16)	(3,32)	(0,45;2,12)	(1,84)	(2,79)	(-0,14;2,07)	0,12	
			0,46			0,35	(-0,37;0,61)	
			0,0032			0,0851	0,6319	
Restliche Welt	26	23	23	15	13	12		
	2,46	3,87	1,22	4,27	4,08	-0,25		
	(3,24)	(3,09)	(-0,07;2,51)	(3,03)	(3,33)	(-1,76;1,26)	0,46	
			0,38			-0,08	(-0,18;1,10)	
			0,0632			0,7227	0,1502	
RET-Mutationsstatus								
								0,4589
Positiv	97	84	76	57	48	44		
	2,80	3,65	0,68	2,65	3,48	0,86		
	(2,94)	(2,92)	(-0,05;1,42)	(2,81)	(3,67)	(-0,15;1,88)	-0,06	
			0,24			0,30	(-0,49;0,36)	
			0,0667			0,0940	0,7717	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	3,30	4,93	1,76	2,40	2,67	0,78		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,64)	(3,42)	(0,75;2,77)	(2,80)	(3,04)	(-0,60;2,15)	0,37	
			0,66			0,29	(-0,31;1,05)	
			0,0015			0,2280	0,2813	
Unbekannt	69	55	49	32	25	21		
	3,03	4,58	1,65	2,91	3,16	0,76		
	(3,17)	(3,32)	(0,76;2,55)	(2,86)	(2,93)	(-0,48;2,01)	0,29	
			0,54			0,25	(-0,22;0,80)	
			0,0005			0,2167	0,2606	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5863
Positiv	75	64	59	40	33	29		
	2,40	3,75	1,22	2,45	3,48	1,10		
	(2,75)	(2,88)	(0,44;2,00)	(2,62)	(3,78)	(0,02;2,19)	0,04	
			0,45			0,41	(-0,45;0,54)	
			0,0028			0,0460	0,8617	
Negativ	68	62	56	29	27	25		
	3,63	4,03	0,59	2,48	2,70	0,44		
	(3,06)	(3,22)	(-0,25;1,43)	(2,97)	(3,12)	(-1,01;1,89)	0,05	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,19			0,15	(-0,47;0,56)	
			0,1663			0,5357	0,8493	
Unbekannt	53	42	35	30	22	20		
	2,89	5,05	2,06	3,27	3,73	0,90		
	(3,04)	(3,41)	(1,02;3,09)	(2,86)	(3,03)	(-0,32;2,12)	0,39	
			0,69			0,30	(-0,15;0,93)	
			0,0003			0,1401	0,1567	
MTC-Form								
								0,0398
Sporadisch	171	149	133	82	70	62		
	2,82	4,15	1,38	2,74	3,34	0,77		
	(2,91)	(3,13)	(0,87;1,88)	(2,77)	(3,40)	(-0,00;1,55)	0,21	
			0,48			0,27	(-0,11;0,53)	
			<0,0001			0,0508	0,1928	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	4,10	4,14	-2,00	1,88	3,29	1,86		
	(3,41)	(3,98)	(-5,25;1,25)	(2,42)	(3,64)	(-1,41;5,12)	-1,28	
			-0,66			0,62	(-2,63;0,08)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1747			0,2136	0,0623	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	3,73	4,50	0,55	3,11	2,60	0,00		
	(3,28)	(3,50)	(-1,99;3,08)	(3,52)	(3,13)	(0,00;0,00)	0,16	
			0,16			0,00	(-0,93;1,26)	
			0,6423			n. b.	0,7561	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,4324
0	117	98	90	51	47	40		
	2,70	4,19	1,50	2,37	2,91	0,68		
	(2,93)	(3,19)	(0,82;2,18)	(2,81)	(3,13)	(-0,40;1,75)	0,28	
			0,52			0,23	(-0,14;0,71)	
			<0,0001			0,2117	0,1893	
1	32	28	24	18	14	14		
	3,06	3,82	0,38	3,00	3,36	0,57		
	(2,88)	(2,99)	(-0,95;1,70)	(2,43)	(3,52)	(-1,07;2,22)	-0,07	
			0,14			0,21	(-0,83;0,69)	
			0,5649			0,4662	0,8488	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	42	36	30	21	20		
	3,53	4,38	0,92	3,10	4,10	1,30		
	(3,09)	(3,30)	(0,07;1,77)	(3,00)	(3,77)	(0,20;2,40)	-0,13	
			0,30			0,43	(-0,57;0,32)	
			0,0353			0,0226	0,5776	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0065
Ja	98	83	75	45	37	31		
	3,12	3,58	0,45	3,13	3,76	1,35		
	(3,05)	(2,93)	(-0,09;1,00)	(2,90)	(3,38)	(0,40;2,31)	-0,30	
			0,15			0,45	(-0,64;0,04)	
			0,1014			0,0069	0,0862	
Nein	98	85	75	54	45	43		
	2,80	4,76	1,91	2,35	2,91	0,44		
	(2,89)	(3,30)	(1,09;2,72)	(2,68)	(3,34)	(-0,55;1,44)	0,52	
			0,68			0,16	(0,06;0,98)	
			<0,0001			0,3750	0,0275	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,9951
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	1,00	5,50	4,50	1,00	5,00	4,00		
	(1,41)	(3,54)	(-14,6;23,56)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2048			n. b.	0,8790	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	81	73	45	38	33		
	3,02	3,98	1,01	3,07	3,13	0,67		
	(2,94)	(3,23)	(0,30;1,73)	(2,76)	(3,21)	(-0,23;1,56)	0,12	
			0,35			0,23	(-0,30;0,54)	
			0,0059			0,1385	0,5695	
Keine Knochenmetastasen	95	84	74	53	43	40		
	2,97	4,29	1,15	2,43	3,40	0,88		
	(3,03)	(3,11)	(0,45;1,84)	(2,84)	(3,55)	(-0,20;1,95)	0,09	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,39			0,30	(-0,32;0,50)	
			0,0016			0,1084	0,6575	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,4020
Hoch	57	44	44	20	15	14		
	4,86	4,73	0,11	5,95	6,20	0,29		
	(3,03)	(3,13)	(-0,79;1,02)	(2,37)	(3,30)	(-1,49;2,06)	-0,06	
			0,04			0,10	(-0,70;0,58)	
			0,8012			0,7336	0,8523	
Niedrig	127	99	98	77	60	59		
	2,03	3,77	1,76	1,81	2,77	1,05		
	(2,48)	(3,04)	(1,15;2,37)	(2,22)	(3,05)	(0,29;1,81)	0,29	
			0,73			0,44	(-0,11;0,70)	
			<0,0001			0,0075	0,1557	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3343
<6 Monate	67	52	47	30	24	22		
	2,76	4,58	1,72	2,63	3,96	1,95		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,81)	(3,31)	(0,87;2,58)	(2,94)	(3,74)	(0,42;3,49)	-0,08	
			0,60			0,69	(-0,64;0,48)	
			0,0002			0,0149	0,7728	
≥ 6 Monate	127	115	102	68	57	51		
	3,09	4,03	0,93	2,78	2,98	0,25		
	(3,07)	(3,10)	(0,31;1,55)	(2,75)	(3,21)	(-0,48;0,99)	0,23	
			0,31			0,09	(-0,11;0,57)	
			0,0037			0,4907	0,1901	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0490
Ja	71	62	53	46	34	33		
	3,27	3,90	0,47	2,96	3,91	1,18		
	(2,91)	(3,07)	(-0,30;1,24)	(2,78)	(3,63)	(0,35;2,02)	-0,25	
			0,16			0,41	(-0,65;0,16)	
			0,2253			0,0069	0,2280	
Nein	125	106	97	53	48	41		
	2,78	4,34	1,57	2,49	2,85	0,54		
	(3,00)	(3,23)	(0,93;2,21)	(2,82)	(3,13)	(-0,55;1,62)	0,35	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,53			0,18	(-0,06;0,76)	
			<0,0001			0,3233	0,0919	
RAS Mutationsstatus								
								0,8625
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	5,27	5,45	0,33	4,00	0,00	-1,00		
	(2,87)	(2,84)	(-1,55;2,22)	(4,24)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,44	
			0,11			-0,33	(-1,53;2,41)	
			0,6938			n. b.	0,6195	
Negativ	45	42	36	14	15	14		
	2,60	4,21	1,61	2,86	4,00	0,86		
	(2,67)	(3,20)	(0,85;2,37)	(2,98)	(3,55)	(-0,48;2,19)	0,27	
			0,59			0,31	(-0,25;0,80)	
			0,0001			0,1894	0,2959	
Unbekannt	140	115	105	83	66	59		
	2,89	4,04	1,10	2,65	3,18	0,85		
	(3,01)	(3,19)	(0,45;1,76)	(2,77)	(3,33)	(0,02;1,67)	0,09	
			0,38			0,29	(-0,27;0,45)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0011			0,0447	0,6326	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,6656
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	4,38	5,00	1,00	4,00	0,00	-1,00		
	(2,56)	(3,21)	(-1,39;3,39)	(4,24)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,71	
			0,35			-0,35	(-1,53;2,95)	
			0,3318			n. b.	0,4537	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,79	4,61	1,81	2,00	3,00	1,00		
	(2,78)	(3,40)	(0,67;2,95)	(2,56)	(3,07)	(-0,48;2,48)	0,30	
			0,67			0,37	(-0,37;0,97)	
			0,0040			0,1546	0,3648	
Neg-Unb	3 3,67 (1,15)	3 6,67 (4,93)	3 3,00 (-8,38;14,38) n. b. 0,3745	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=99)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q20.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

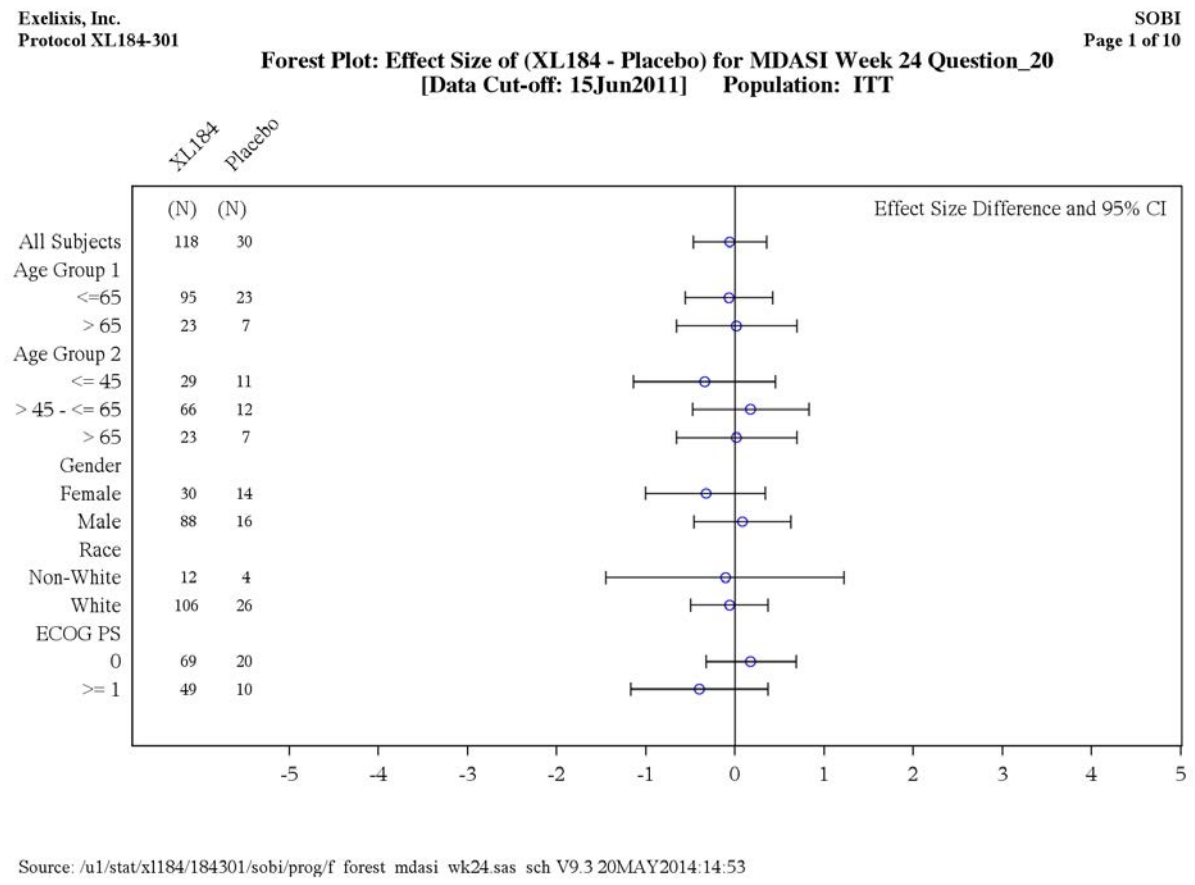


Abbildung 4-215: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

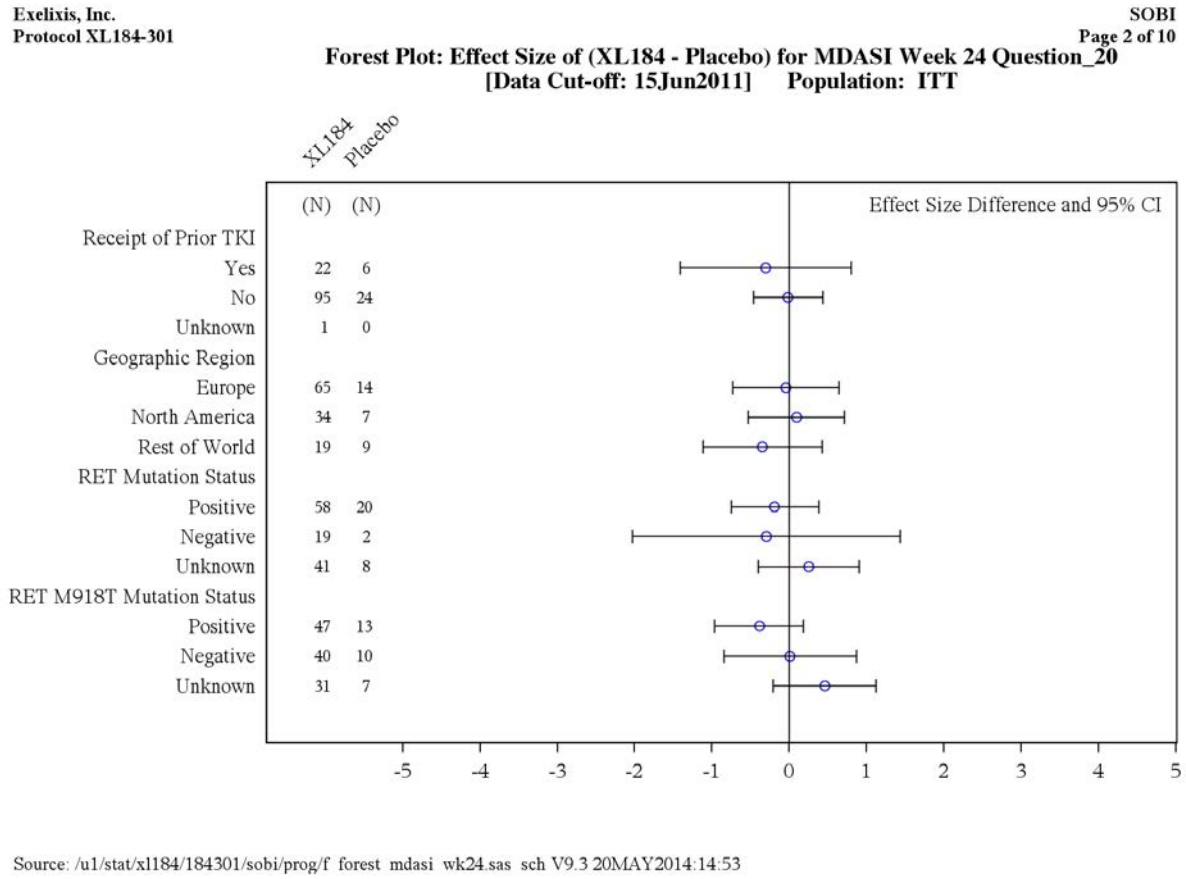


Abbildung 4-216: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

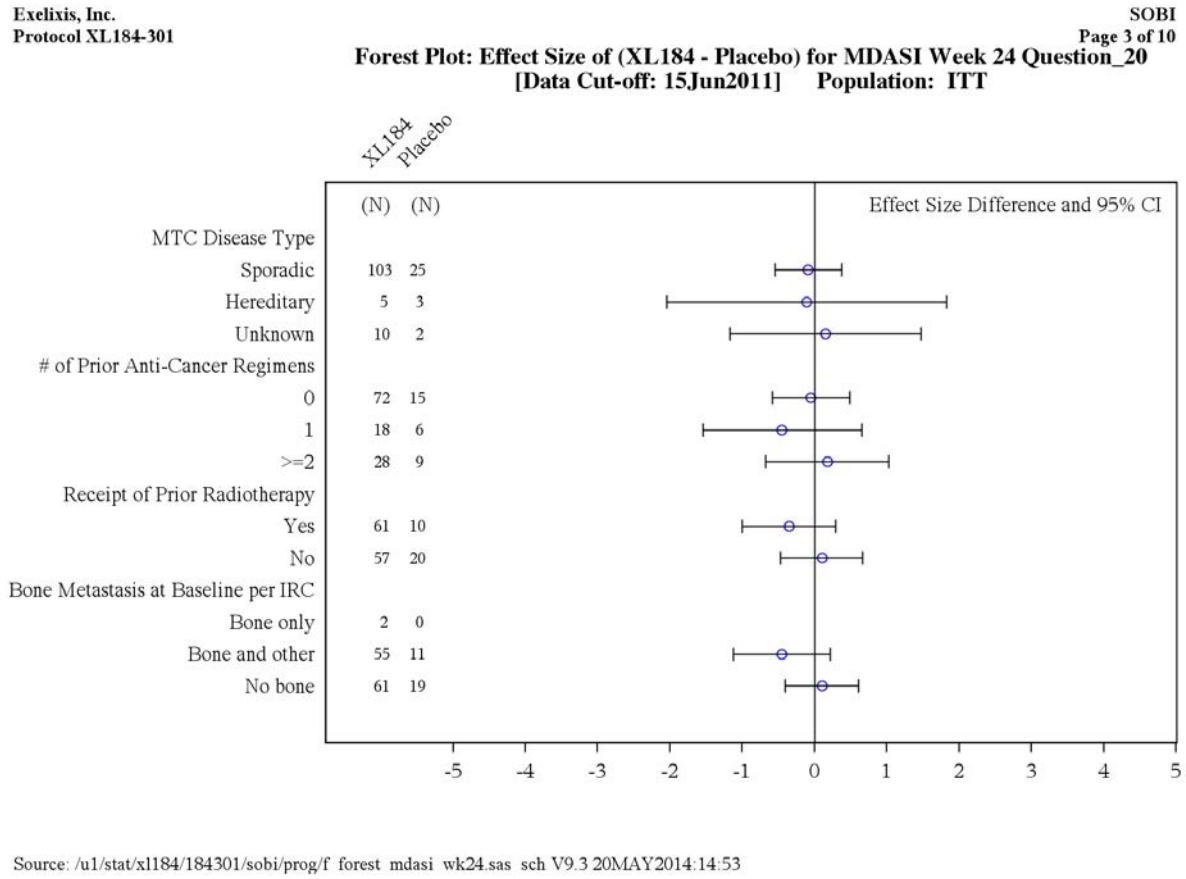


Abbildung 4-217: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

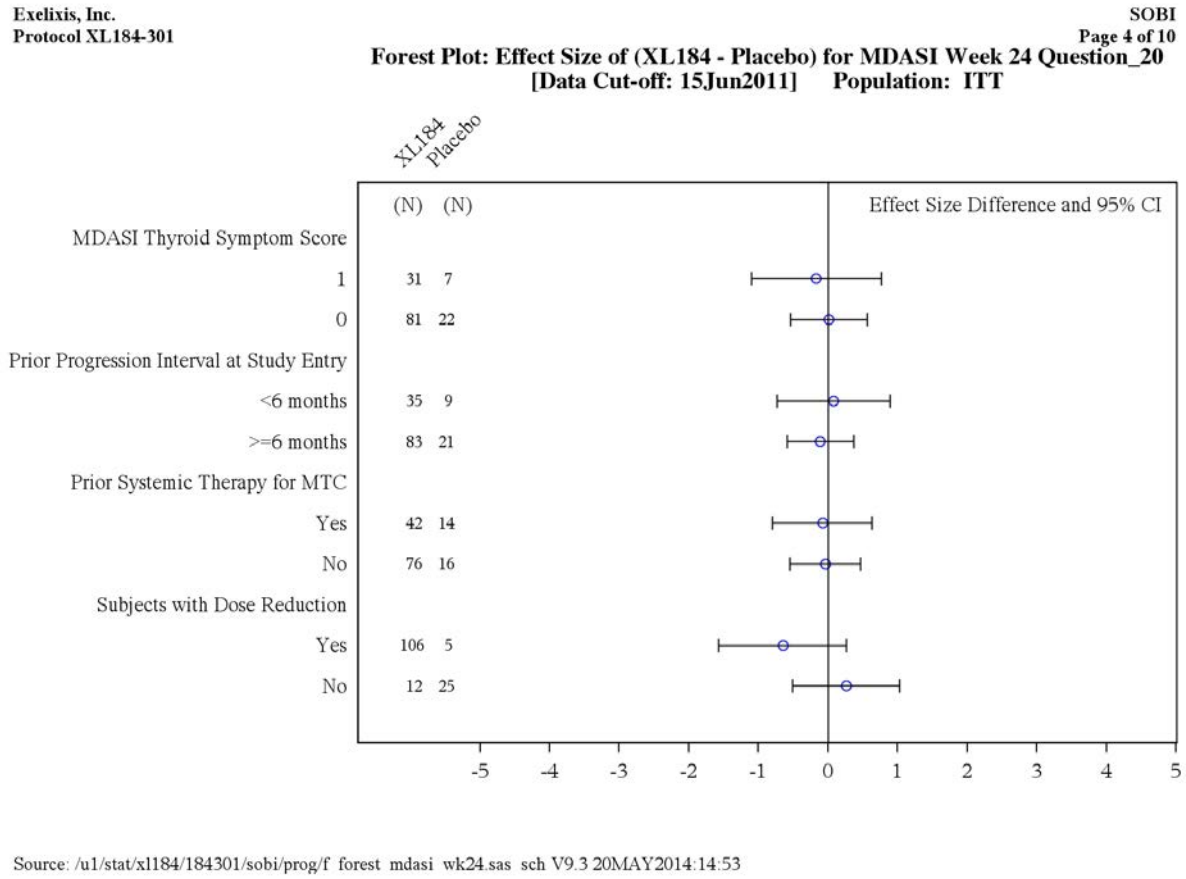


Abbildung 4-218: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24
Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk24
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

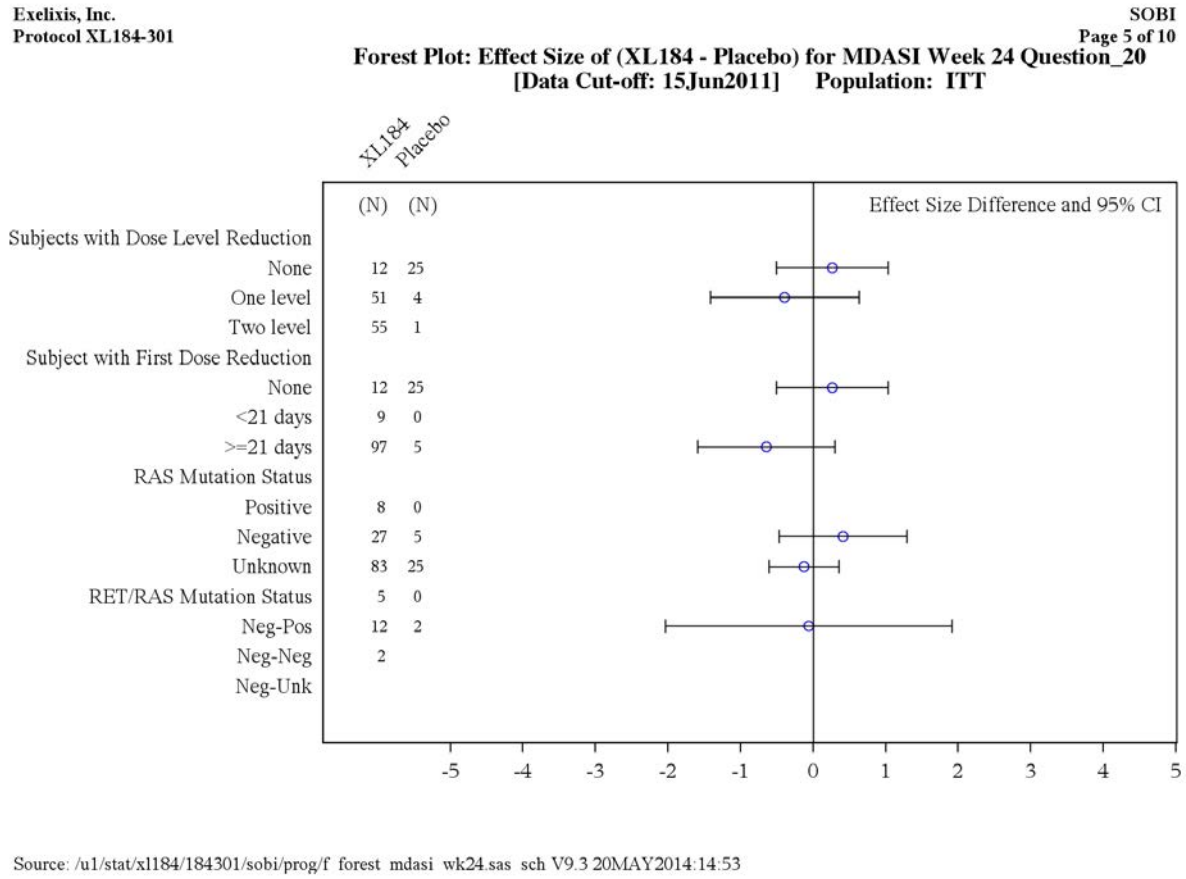


Abbildung 4-219: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24

Quelle: f8.1_q20_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-351: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Generelle Aktivität, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	133	118	99	33	30		
	2,96	3,35	0,81	2,71	3,24	0,97		
	(2,97)	(2,91)	(0,30; 1,31)	(2,80)	(3,51)	(-0,35; 2,29)	-0,06	
			0,28			0,33	(-0,47; 0,35)	
			0,0022			0,1453	0,7894	
Altersgruppe 1								
								0,8756
≤ 65	156	106	95	79	24	23		
	3,16	3,55	0,72	2,89	3,54	0,91		
	(3,04)	(2,94)	(0,12; 1,31)	(2,77)	(3,56)	(-0,79; 2,62)	-0,07	
			0,24			0,31	(-0,56; 0,42)	
			0,0196			0,2786	0,7882	
> 65	40	27	23	20	9	7		
	2,18	2,59	1,17	2,00	2,44	1,14		
	(2,57)	(2,69)	(0,27; 2,07)	(2,87)	(3,43)	(-0,58; 2,87)	0,01	
			0,44			0,43	(-0,66; 0,69)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0129			0,1560	0,9721	
Altersgruppe 2								
								0,5536
≤ 45	49	33	29	30	12	11		
	3,20	3,70	0,62	3,00	3,92	1,64		
	(2,99)	(2,92)	(-0,57; 1,81)	(2,92)	(4,01)	(-0,86; 4,14)	-0,34	
			0,21			0,55	(-1,14; 0,45)	
			0,2934			0,1755	0,3888	
45 - 65	107	73	66	49	12	12		
	3,14	3,48	0,76	2,82	3,17	0,25		
	(3,07)	(2,96)	(0,05; 1,46)	(2,70)	(3,19)	(-2,41; 2,91)	0,17	
			0,26			0,08	(-0,48; 0,83)	
			0,0362			0,8397	0,6034	
> 65	40	27	23	20	9	7		
	2,18	2,59	1,17	2,00	2,44	1,14		
	(2,57)	(2,69)	(0,27; 2,07)	(2,87)	(3,43)	(-0,58; 2,87)	0,01	
			0,44			0,43	(-0,66; 0,69)	
			0,0129			0,1560	0,9721	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,3443
Frauen	57	37	30	35	14	14		
	3,12	3,32	0,27	3,20	4,14	1,21		
	(2,85)	(3,03)	(-0,77; 1,30)	(2,82)	(3,84)	(-0,68; 3,11)	-0,33	
			0,09			0,43	(-1,01; 0,34)	
			0,6031			0,1900	0,3258	
Männer	139	96	88	64	19	16		
	2,89	3,36	0,99	2,44	2,58	0,75		
	(3,03)	(2,87)	(0,40; 1,58)	(2,77)	(3,19)	(-1,30; 2,80)	0,08	
			0,34			0,25	(-0,46; 0,62)	
			0,0013			0,4466	0,7676	
Ethnie								
								0,9336
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,24	1,77	-0,33	2,36	1,60	0,00		
	(3,06)	(1,69)	(-2,49; 1,82)	(2,80)	(2,30)	(-3,90; 3,90)	-0,11	
			-0,11			0,00	(-1,45; 1,22)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,7401			1,0000	0,8600	
Kaukasisch	175	120	106	88	28	26		
	2,93	3,53	0,93	2,75	3,54	1,12		
	(2,97)	(2,96)	(0,41; 1,45)	(2,81)	(3,64)	(-0,38; 2,61)	-0,06	
			0,32			0,38	(-0,50; 0,37)	
			0,0006			0,1359	0,7768	
ECOG-PS								
								0,1937
0	113	76	69	51	21	20		
	2,49	3,32	1,16	1,63	2,05	0,70		
	(2,82)	(2,99)	(0,63; 1,69)	(2,30)	(2,97)	(-1,13; 2,53)	0,17	
			0,43			0,26	(-0,33; 0,68)	
			<0,0001			0,4330	0,4996	
>=1	83	57	49	48	12	10		
	3,60	3,40	0,31	3,85	5,33	1,50		
	(3,06)	(2,82)	(-0,68; 1,29)	(2,84)	(3,50)	(-0,47; 3,47)	-0,40	
			0,10			0,50	(-1,17; 0,37)	
			0,5335			0,1197	0,3047	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,6152
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,92	3,36	0,68	2,42	2,67	1,50		
	(2,76)	(2,67)	(-0,52; 1,89)	(2,47)	(3,93)	(-3,04; 6,04)	-0,31	
			0,26			0,57	(-1,41; 0,80)	
			0,2520			0,4343	0,5703	
Nein	157	104	95	74	27	24		
	2,91	3,31	0,78	2,78	3,37	0,83		
	(2,99)	(2,96)	(0,21; 1,35)	(2,92)	(3,48)	(-0,61; 2,27)	-0,02	
			0,26			0,28	(-0,46; 0,43)	
			0,0076			0,2433	0,9351	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,00	8,00	6,00	4,00				
	(4,00)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,7115
Europa	113	72	65	54	15	14		
	2,99	3,68	0,72	3,06	3,33	0,86		
	(2,82)	(3,06)	(-0,04; 1,49)	(2,87)	(3,52)	(-1,61; 3,33)	-0,05	
			0,26			0,30	(-0,73; 0,64)	
			0,0629			0,4666	0,8911	
Nordamerika	57	42	34	30	9	7		
	3,12	3,57	1,53	1,30	1,22	1,29		
	(3,16)	(2,84)	(0,89; 2,17)	(1,84)	(2,54)	(-1,53; 4,10)	0,09	
			0,55			0,46	(-0,53; 0,71)	
			<0,0001			0,3059	0,7774	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,46	1,63	-0,21	4,27	5,11	0,89		
	(3,24)	(1,74)	(-1,63; 1,20)	(3,03)	(3,55)	(-1,37; 3,14)	-0,35	
			-0,07			0,28	(-1,12; 0,42)	
			0,7582			0,3900	0,3632	
RET-Mutationsstatus								
								0,6085

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	66	58	57	21	20		
	2,80	3,36	0,81	2,65	2,95	1,35		
	(2,94)	(2,82)	(0,07; 1,55)	(2,81)	(3,37)	(-0,52; 3,22)	-0,19	
			0,28			0,47	(-0,75; 0,38)	
			0,0319			0,1480	0,5106	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	3,30	4,35	1,68	2,40	5,00	2,50		
	(2,64)	(3,35)	(0,26; 3,10)	(2,80)	(7,07)	(-29,3; 34,27)	-0,30	
			0,63			0,93	(-2,03; 1,43)	
			0,0226			0,5000	0,7167	
Unbekannt	69	44	41	32	10	8		
	3,03	2,82	0,39	2,91	3,50	-0,38		
	(3,17)	(2,70)	(-0,45; 1,23)	(2,86)	(3,47)	(-1,92; 1,17)	0,25	
			0,13			-0,12	(-0,40; 0,90)	
			0,3538			0,5837	0,4429	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2792
Positiv	75	52	47	40	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,40	3,38	1,32	2,45	3,36	2,38		
	(2,75)	(2,72)	(0,64; 2,00)	(2,62)	(3,65)	(0,53; 4,24)	-0,39	
			0,49			0,88	(-0,97; 0,18)	
			0,0003			0,0160	0,1760	
Negativ	68	45	40	29	12	10		
	3,63	3,49	0,33	2,48	3,08	0,30		
	(3,06)	(3,05)	(-0,77; 1,42)	(2,97)	(3,82)	(-2,97; 3,57)	0,01	
			0,11			0,10	(-0,85; 0,87)	
			0,5524			0,8402	0,9847	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,89	3,14	0,65	3,27	3,29	-0,71		
	(3,04)	(3,04)	(-0,27; 1,56)	(2,86)	(3,15)	(-1,99; 0,56)	0,46	
			0,22			-0,24	(-0,21; 1,12)	
			0,1585			0,2199	0,1729	
MTC-Form								
								0,9504
Sporadisch	171	115	103	82	28	25		
	2,82	3,12	0,83	2,74	3,57	1,08		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,91)	(2,78)	(0,29; 1,36)	(2,77)	(3,70)	(-0,52; 2,68)	-0,09	
			0,29			0,38	(-0,55; 0,37)	
			0,0031			0,1759	0,7043	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	4,10	5,29	0,00	1,88	1,00	0,33		
	(3,41)	(3,50)	(-4,97; 4,97)	(2,42)	(1,00)	(-1,10; 1,77)	-0,11	
			0,00			0,11	(-2,05; 1,83)	
			1,0000			0,4226	0,8940	
Unbekannt	15	11	10	9	2	2		
	3,73	4,55	1,00	3,11	2,00	0,50		
	(3,28)	(3,39)	(-0,94; 2,94)	(3,52)	(1,41)	(-5,85; 6,85)	0,15	
			0,30			0,15	(-1,17; 1,47)	
			0,2729			0,5000	0,8074	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
							0,6209	
117	80	72	51	18	15			117
2,70	3,25	0,74	2,37	3,22	0,87			2,70
(2,93)	(2,79)	(0,16; 1,32)	(2,81)	(3,46)	(-1,28; 3,01)	-0,05		(2,93)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
		0,25			0,30	(-0,58; 0,49)		
		0,0138			0,4004	0,8676		
32	21	18	18	6	6			32
3,06	2,81	-0,06	3,00	3,50	1,17			3,06
(2,88)	(2,42)	(-1,58; 1,47)	(2,43)	(4,46)	(-2,05; 4,38)	-0,45		(2,88)
		-0,02			0,43	(-1,54; 0,65)		
		0,9395			0,3933	0,4057		
47	32	28	30	9	9			47
3,53	3,97	1,54	3,10	3,11	1,00			3,53
(3,09)	(3,41)	(0,27; 2,80)	(3,00)	(3,37)	(-1,80; 3,80)	0,18		(3,09)
		0,50			0,33	(-0,68; 1,03)		
		0,0195			0,4337	0,6798		
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2942
Ja	98	68	61	45	13	10		
	3,12	3,13	0,84	3,13	3,92	1,90		
	(3,05)	(3,05)	(0,12; 1,55)	(2,90)	(3,86)	(-0,32; 4,12)	-0,35	
			0,28			0,63	(-1,00; 0,29)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0233			0,0852	0,2772	
Nein	98	65	57	54	20	20		
	2,80	3,58	0,77	2,35	2,80	0,50		
	(2,89)	(2,76)	(0,03; 1,51)	(2,68)	(3,29)	(-1,24; 2,24)	0,10	
			0,27			0,18	(-0,47; 0,66)	
			0,0418			0,5549	0,7331	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,1902
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	1,00	5,50	4,50	1,00				
	(1,41)	(3,54)	(-14,6; 23,56)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2048			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	45	13	11		
	3,02	3,13	1,05	3,07	4,38	2,36		
	(2,94)	(2,81)	(0,29; 1,82)	(2,76)	(3,71)	(0,05; 4,68)	-0,45	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,37			0,82	(-1,12; 0,22)	
			0,0076			0,0460	0,1801	
Keine Knochenmetastasen	95	69	61	53	20	19		
	2,97	3,49	0,46	2,43	2,50	0,16		
	(3,03)	(2,98)	(-0,23; 1,15)	(2,84)	(3,25)	(-1,49; 1,81)	0,10	
			0,15			0,05	(-0,41; 0,61)	
			0,1901			0,8428	0,6924	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,7197
Hoch	57	31	31	20	7	7		
	4,86	4,23	0,10	5,95	6,29	0,57		
	(3,03)	(2,95)	(-1,09; 1,28)	(2,37)	(2,75)	(-2,04; 3,18)	-0,17	
			0,03			0,20	(-1,10; 0,77)	
			0,8690			0,6112	0,7228	
Niedrig	127	81	81	77	23	22		
	2,03	2,94	1,02	1,81	2,13	1,00		
	(2,48)	(2,59)	(0,49; 1,56)	(2,22)	(3,12)	(-0,70; 2,70)	0,01	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,43			0,42	(-0,54; 0,56)	
			0,0002			0,2357	0,9704	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,6758
<6 Monate	67	39	35	30	10	9		
	2,76	3,31	1,23	2,63	4,40	1,00		
	(2,81)	(3,03)	(0,17; 2,29)	(2,94)	(3,03)	(-1,27; 3,27)	0,08	
			0,43			0,35	(-0,73; 0,89)	
			0,0245			0,3402	0,8427	
≥ 6 Monate	127	94	83	68	23	21		
	3,09	3,37	0,63	2,78	2,74	0,95		
	(3,07)	(2,87)	(0,05; 1,21)	(2,75)	(3,65)	(-0,79; 2,69)	-0,11	
			0,21			0,32	(-0,59; 0,37)	
			0,0344			0,2676	0,6489	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,9311
Ja	71	48	42	46	14	14		
	3,27	3,35	0,69	2,96	2,93	0,93		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,91)	(2,96)	(-0,33; 1,71)	(2,78)	(3,58)	(-1,03; 2,88)	-0,08	
			0,24			0,32	(-0,80; 0,63)	
			0,1808			0,3234	0,8166	
Nein	125	85	76	53	19	16		
	2,78	3,35	0,87	2,49	3,47	1,00		
	(3,00)	(2,89)	(0,30; 1,44)	(2,82)	(3,53)	(-1,01; 3,01)	-0,04	
			0,29			0,34	(-0,55; 0,47)	
			0,0033			0,3064	0,8623	
RAS Mutationsstatus								
								0,3451
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	5,27	3,90	-0,38	4,00				
	(2,87)	(3,14)	(-2,56; 1,81)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			-0,12			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,6972			n. b.	n. b.	
Negativ	45	31	27	14	5	5		
	2,60	3,65	1,33	2,86	4,20	0,20		
	(2,67)	(3,10)	(0,40; 2,27)	(2,98)	(4,38)	(-3,25; 3,65)	0,41	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,49			0,07	(-0,47; 1,29)	
			0,0071			0,8798	0,3453	
Unbekannt	140	92	83	83	28	25		
	2,89	3,20	0,75	2,65	3,07	1,12		
	(3,01)	(2,83)	(0,11; 1,38)	(2,77)	(3,40)	(-0,41; 2,65)	-0,13	
			0,26			0,38	(-0,61; 0,35)	
			0,0221			0,1433	0,6004	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	4,38	3,29	0,80	4,00				
	(2,56)	(2,43)	(-1,24; 2,84)	(4,24)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,28			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,3375			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,79	4,93	2,33	2,00	5,00	2,50		
	(2,78)	(3,58)	(0,30; 4,37)	(2,56)	(7,07)	(-29,3; 34,27)	-0,06	
			0,86			0,92	(-2,04; 1,91)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=99)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0282			0,5000	0,9472	
Neg-Unb	3	2	2					
	3,67	4,00	0,00					
	(1,15)	(5,66)	(-38,1; 38,12)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			1,0000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q20.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

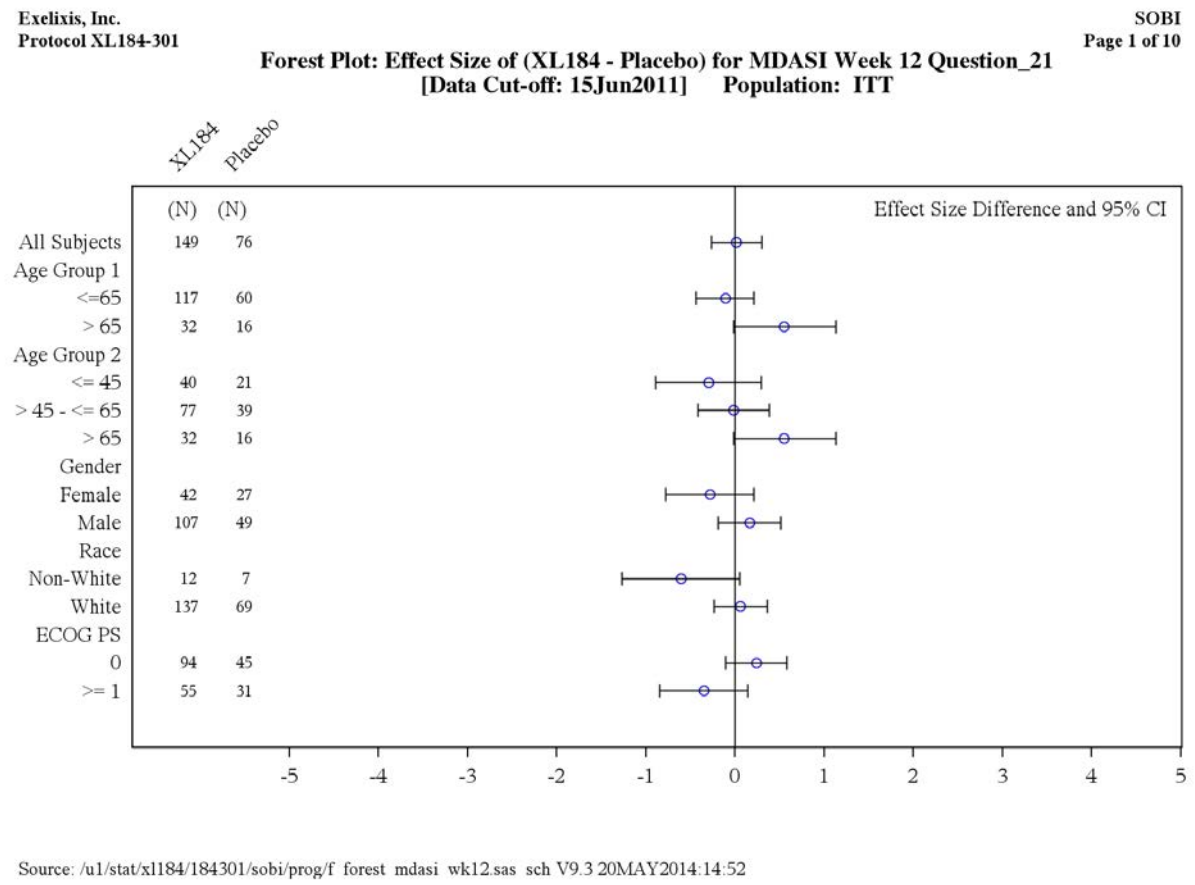


Abbildung 4-220: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

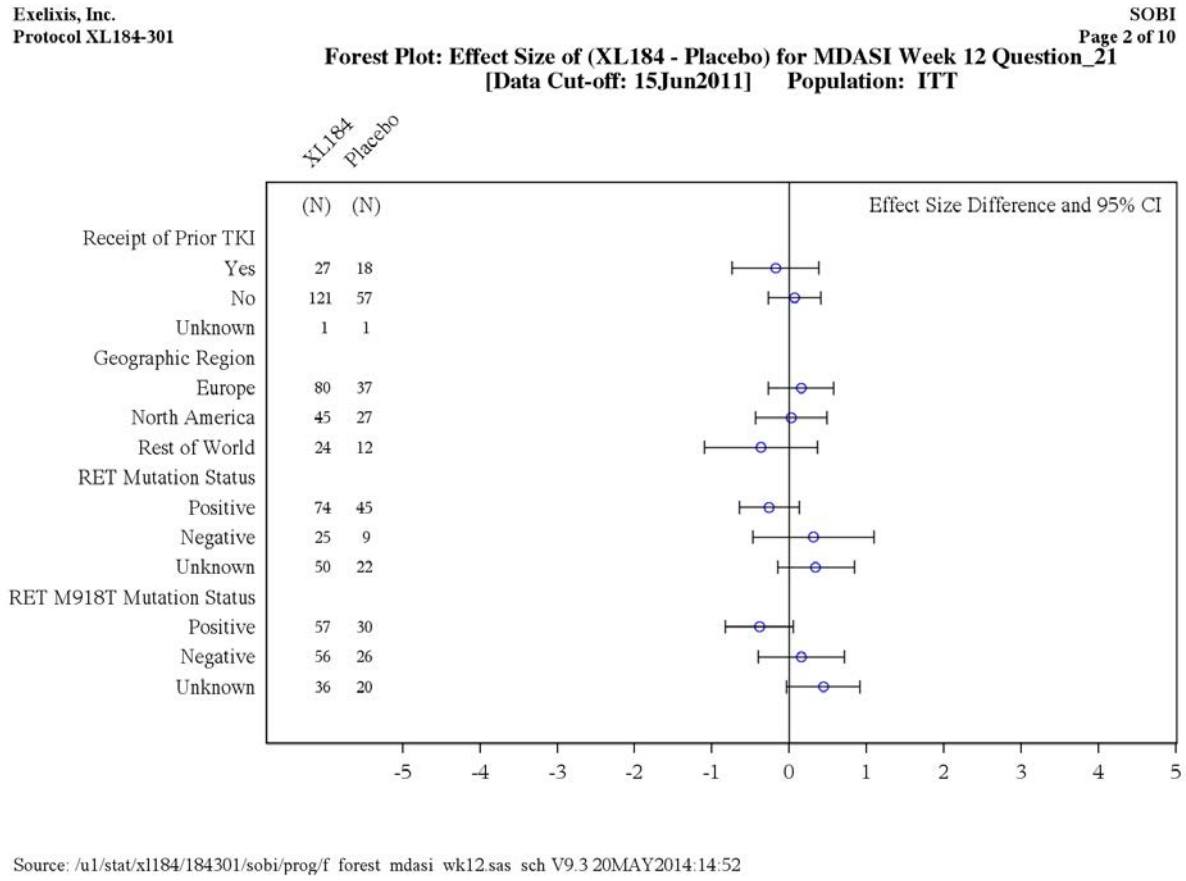


Abbildung 4-221: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

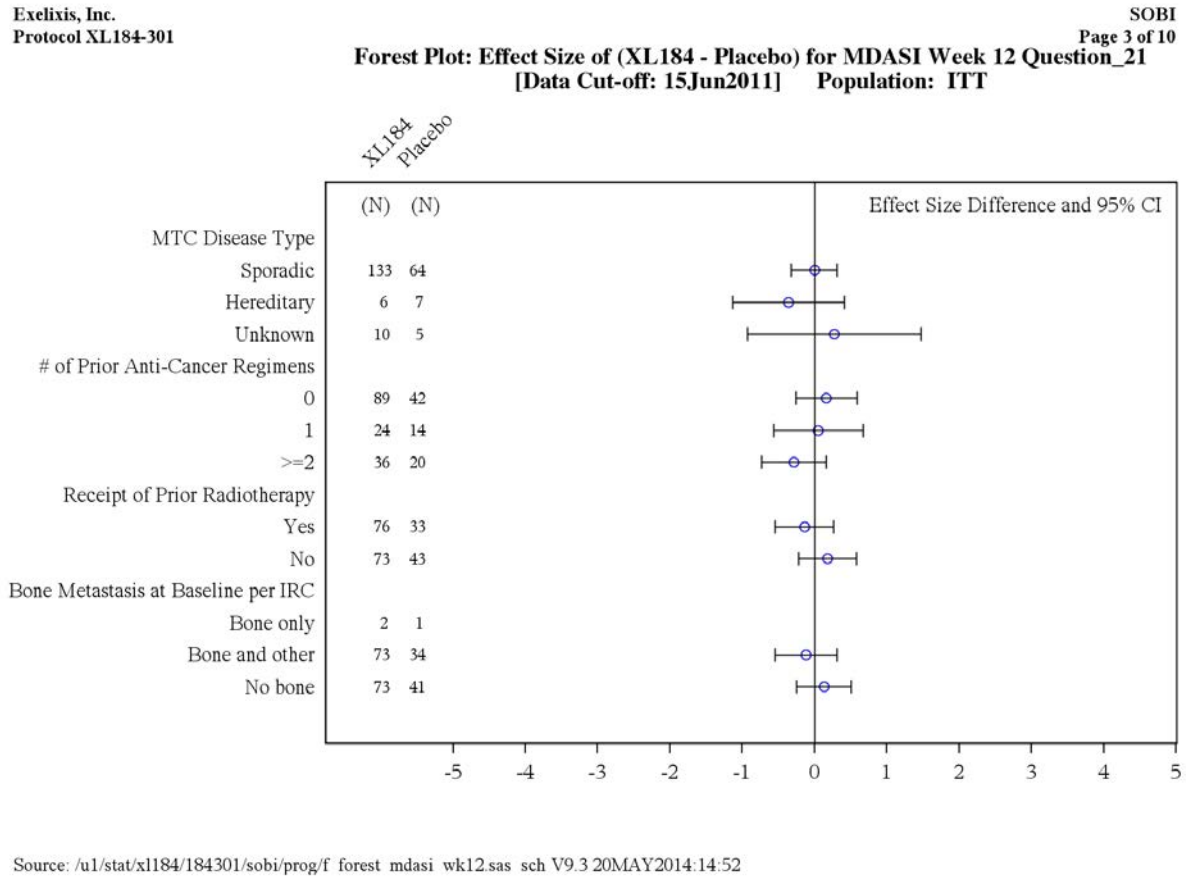


Abbildung 4-222: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

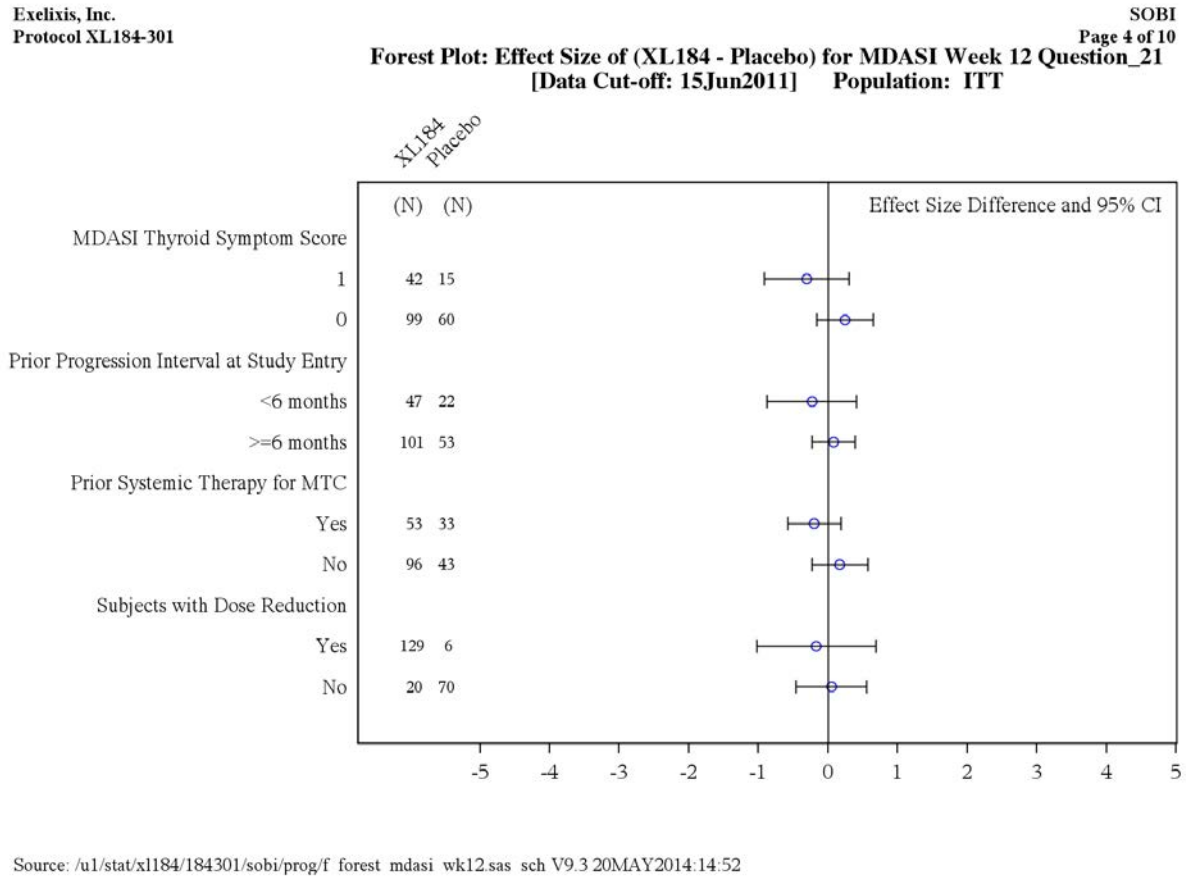


Abbildung 4-223: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

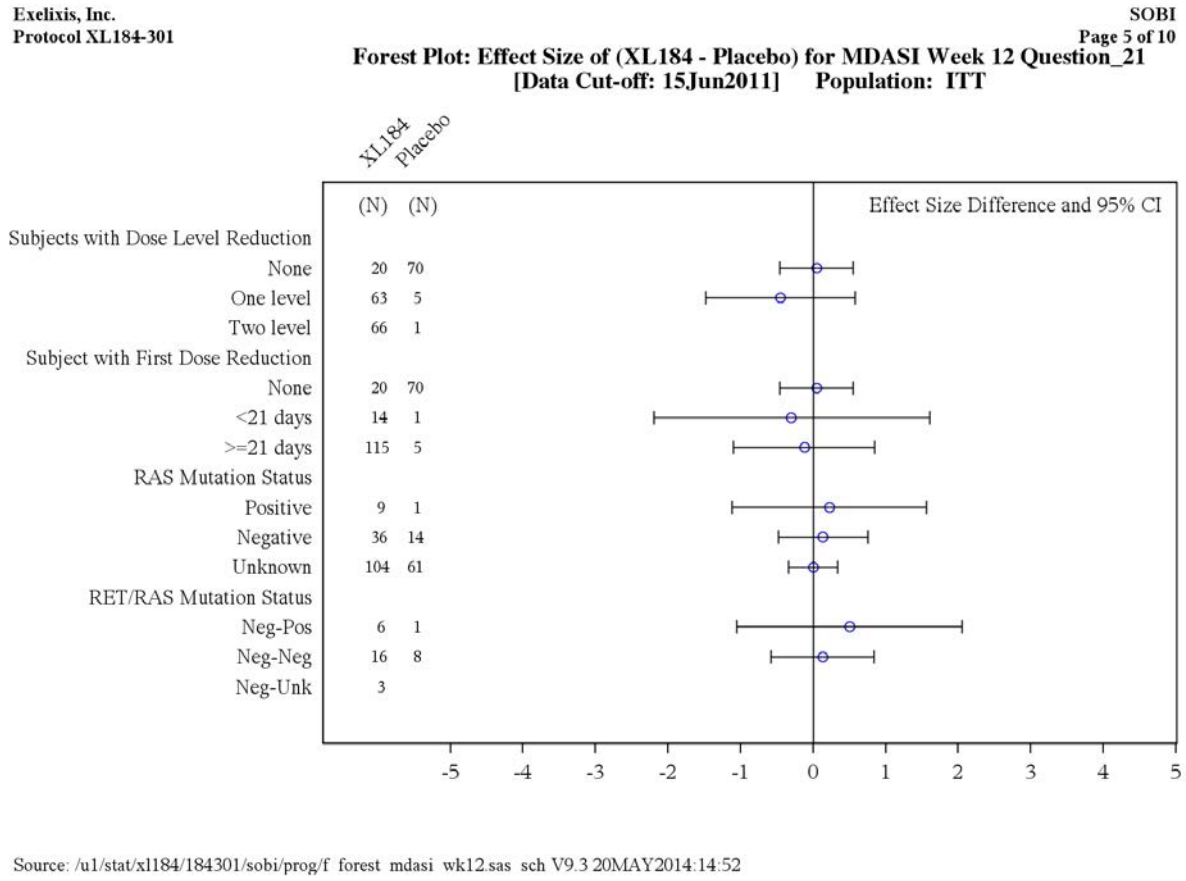


Abbildung 4-224: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 12

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-352: Subgruppenanalysen für MDASI-THY - Stimmung, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	168	149	101	82	76		
	2,79	3,35	0,55	2,41	2,90	0,51		
	(2,81)	(3,06)	(0,09;1,01)	(2,62)	(2,90)	(-0,11;1,14)	0,01	
			0,20			0,19	(-0,27;0,30)	
			0,0185			0,1067	0,9249	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,0860
≤ 65	155	130	117	80	63	60		
	3,01	3,53	0,44	2,63	3,24	0,75		
	(2,88)	(3,13)	(-0,10;0,98)	(2,59)	(3,04)	(0,02;1,48)	-0,11	
			0,16			0,27	(-0,44;0,21)	
			0,1126			0,0438	0,4970	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	1,93	2,74	0,97	1,57	1,79	-0,38		
	(2,34)	(2,77)	(0,15;1,79)	(2,62)	(2,07)	(-1,59;0,84)	0,55	
			0,40			-0,15	(-0,02;1,13)	
			0,0223			0,5200	0,0602	
Altersgruppe 2								
								0,1688
≤45	49	44	40	30	23	21		
	2,80	3,32	0,25	2,37	3,09	1,05		
	(2,78)	(2,88)	(-0,66;1,16)	(2,43)	(3,03)	(-0,34;2,44)	-0,30	
			0,09			0,39	(-0,89;0,29)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,5803			0,1320	0,3136	
45 - 65	106	86	77	50	40	39		
	3,11	3,64	0,53	2,78	3,33	0,59		
	(2,94)	(3,26)	(-0,15;1,22)	(2,69)	(3,08)	(-0,29;1,47)	-0,02	
			0,19			0,21	(-0,42;0,38)	
			0,1260			0,1824	0,9207	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	1,93	2,74	0,97	1,57	1,79	-0,38		
	(2,34)	(2,77)	(0,15;1,79)	(2,62)	(2,07)	(-1,59;0,84)	0,55	
			0,40			-0,15	(-0,02;1,13)	
			0,0223			0,5200	0,0602	
Geschlecht								
								0,1441
Frauen	56	51	42	35	29	27		
	2,95	3,27	0,17	2,37	3,38	0,96		
	(2,93)	(2,89)	(-0,70;1,03)	(2,68)	(3,14)	(-0,22;2,14)	-0,28	
			0,06			0,34	(-0,78;0,21)	
			0,6983			0,1052	0,2616	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	117	107	66	53	49		
	2,73	3,38	0,70	2,42	2,64	0,27		
	(2,77)	(3,14)	(0,16;1,25)	(2,60)	(2,75)	(-0,48;1,01)	0,16	
			0,26			0,10	(-0,19;0,51)	
			0,0121			0,4779	0,3626	
Ethnie								
								0,2216
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	8	7		
	3,48	3,08	-0,67	2,27	3,63	0,86		
	(2,80)	(2,78)	(-1,76;0,43)	(1,74)	(2,33)	(-0,50;2,21)	-0,61	
			-0,27			0,34	(-1,27;0,05)	
			0,2072			0,1723	0,0669	
Kaukasisch	174	155	137	90	74	69		
	2,71	3,37	0,66	2,42	2,82	0,48		
	(2,81)	(3,09)	(0,17;1,14)	(2,71)	(2,95)	(-0,20;1,16)	0,06	
			0,24			0,17	(-0,24;0,36)	
			0,0084			0,1667	0,6731	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0476
0	112	102	94	53	48	45		
	2,65	3,33	0,78	1,85	2,10	0,11		
	(2,93)	(3,09)	(0,21;1,34)	(2,48)	(2,72)	(-0,65;0,87)	0,24	
			0,28			0,04	(-0,11;0,58)	
			0,0075			0,7700	0,1740	
>=1	83	66	55	48	34	31		
	2,98	3,38	0,16	3,02	4,03	1,10		
	(2,65)	(3,04)	(-0,62;0,95)	(2,65)	(2,80)	(0,01;2,18)	-0,35	
			0,06			0,41	(-0,85;0,14)	
			0,6784			0,0478	0,1596	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,7800
Ja	36	34	27	24	18	18		
	2,61	3,44	0,78	1,75	2,72	1,22		
	(2,79)	(2,97)	(-0,10;1,66)	(1,89)	(2,80)	(0,07;2,37)	-0,18	
			0,31			0,49	(-0,74;0,38)	
			0,0808			0,0388	0,5217	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	156	132	121	76	63	57		
	2,72	3,26	0,50	2,62	2,97	0,30		
	(2,73)	(3,05)	(-0,04;1,03)	(2,80)	(2,96)	(-0,46;1,06)	0,07	
			0,18			0,11	(-0,27;0,41)	
			0,0672			0,4354	0,6746	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	8,33	8,00	1,00	2,00	2,00	0,00		
	(2,08)	(2,83)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,4243
Europa	112	89	80	55	40	37		
	2,87	3,55	0,49	2,76	3,05	0,08		
	(2,66)	(3,00)	(-0,10;1,08)	(2,72)	(3,00)	(-0,99;1,15)	0,15	
			0,18			0,03	(-0,27;0,57)	
			0,1055			0,8784	0,4734	
Nordamerika	57	55	45	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,58	2,98	0,64	1,58	2,07	0,59		
	(3,06)	(3,29)	(-0,27;1,56)	(2,16)	(2,64)	(-0,11;1,30)	0,02	
			0,23			0,21	(-0,44;0,48)	
			0,1629			0,0958	0,9361	
Restliche Welt	26	24	24	15	13	12		
	2,92	3,46	0,58	2,80	4,31	1,67		
	(2,92)	(2,77)	(-0,69;1,85)	(2,86)	(2,69)	(-0,14;3,47)	-0,37	
			0,20			0,57	(-1,10;0,36)	
			0,3517			0,0668	0,3068	
RET-Mutationsstatus								
								0,1228
Positiv	96	83	74	58	48	45		
	2,81	3,00	0,08	2,72	3,46	0,80		
	(2,76)	(2,81)	(-0,53;0,69)	(2,78)	(3,16)	(-0,18;1,78)	-0,26	
			0,03			0,29	(-0,65;0,13)	
			0,7925			0,1082	0,1916	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	2,37	3,17	1,08	2,00	2,44	0,33		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,46)	(3,05)	(0,00;2,16)	(2,21)	(2,96)	(-0,68;1,35)	0,31	
			0,45			0,14	(-0,47;1,09)	
			0,0497			0,4714	0,4212	
Unbekannt	69	56	50	33	25	22		
	2,94	3,96	0,98	1,97	2,00	0,00		
	(3,03)	(3,37)	(0,10;1,86)	(2,40)	(2,06)	(-0,80;0,80)	0,34	
			0,34			0,00	(-0,15;0,84)	
			0,0300			1,0000	0,1718	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,0504
Positiv	74	63	57	41	33	30		
	2,77	3,00	0,19	2,49	3,48	1,27		
	(2,82)	(2,69)	(-0,46;0,84)	(2,71)	(3,26)	(0,07;2,46)	-0,39	
			0,07			0,46	(-0,83;0,05)	
			0,5537			0,0388	0,0847	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,71	3,19	0,50	1,97	2,37	0,12		
	(2,61)	(3,07)	(-0,35;1,35)	(2,36)	(2,56)	(-0,90;1,13)	0,15	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,20			0,05	(-0,40;0,71)	
			0,2435			0,8172	0,5886	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	2,92	4,09	1,19	2,73	2,68	-0,10		
	(3,08)	(3,48)	(0,26;2,13)	(2,75)	(2,66)	(-1,05;0,85)	0,44	
			0,40			-0,03	(-0,04;0,91)	
			0,0135			0,8274	0,0712	
MTC-Form								
								0,6651
Sporadisch	171	149	133	84	70	64		
	2,80	3,34	0,69	2,31	2,97	0,70		
	(2,81)	(3,05)	(0,21;1,18)	(2,53)	(2,90)	(-0,00;1,41)	-0,00	
			0,25			0,26	(-0,32;0,31)	
			0,0054			0,0509	0,9788	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	3,40	3,71	-1,50	3,50	3,43	-0,29		
	(3,47)	(3,82)	(-4,13;1,13)	(3,21)	(3,51)	(-1,86;1,29)	-0,36	
			-0,45			-0,09	(-1,13;0,41)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,2031			0,6729	0,3229	
Unbekannt	14	12	10	9	5	5		
	2,21	3,25	-0,10	2,33	1,20	-0,80		
	(2,39)	(3,05)	(-2,02;1,82)	(2,96)	(1,30)	(-4,01;2,41)	0,27	
			-0,04			-0,31	(-0,93;1,47)	
			0,9088			0,5275	0,6384	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3804
0	116	98	89	53	47	42		
	2,68	3,10	0,56	2,28	2,68	0,12		
	(2,69)	(2,96)	(-0,09;1,21)	(2,71)	(2,70)	(-0,85;1,09)	0,16	
			0,21			0,04	(-0,26;0,59)	
			0,0886			0,8062	0,4459	
1	32	28	24	18	14	14		
	2,22	3,46	0,83	2,39	3,00	0,71		
	(2,51)	(2,76)	(-0,18;1,84)	(2,25)	(2,75)	(-0,36;1,79)	0,05	
			0,34			0,29	(-0,57;0,67)	
			0,1010			0,1739	0,8738	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	42	36	30	21	20		
	3,45	3,86	0,33	2,63	3,33	1,20		
	(3,20)	(3,46)	(-0,49;1,16)	(2,71)	(3,45)	(0,12;2,28)	-0,29	
			0,11			0,40	(-0,73;0,16)	
			0,4175			0,0313	0,1996	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,2632
Ja	98	84	76	47	37	33		
	2,89	3,11	0,12	2,51	2,81	0,52		
	(2,84)	(3,00)	(-0,50;0,74)	(2,64)	(2,60)	(-0,45;1,48)	-0,14	
			0,04			0,19	(-0,55;0,26)	
			0,7041			0,2862	0,4847	
Nein	97	84	73	54	45	43		
	2,69	3,60	1,00	2,31	2,98	0,51		
	(2,79)	(3,12)	(0,33;1,67)	(2,62)	(3,14)	(-0,34;1,37)	0,18	
			0,37			0,19	(-0,22;0,58)	
			0,0041			0,2344	0,3738	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,4698
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	5,00	6,00	1,00	1,00	5,00	4,00		
	(2,83)	(4,24)	(-11,7;13,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,5000			n. b.	0,3333	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	81	73	46	38	34		
	2,62	2,93	0,30	2,37	2,76	0,62		
	(2,74)	(3,11)	(-0,41;1,02)	(2,68)	(2,78)	(-0,18;1,42)	-0,12	
			0,11			0,23	(-0,55;0,31)	
			0,4040			0,1264	0,5938	
Keine Knochenmetastasen	94	84	73	54	43	41		
	2,94	3,64	0,70	2,46	2,98	0,34		
	(2,89)	(2,94)	(0,12;1,28)	(2,60)	(3,04)	(-0,63;1,31)	0,13	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,25			0,12	(-0,25;0,50)	
			0,0195			0,4794	0,5014	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,1229
Hoch	56	43	42	21	15	15		
	5,00	4,93	-0,14	5,00	5,60	0,80		
	(3,06)	(3,40)	(-0,99;0,71)	(2,88)	(2,16)	(-1,34;2,94)	-0,31	
			-0,05			0,27	(-0,92;0,30)	
			0,7361			0,4354	0,3095	
Niedrig	127	100	99	78	60	60		
	1,82	2,68	0,96	1,74	2,32	0,45		
	(2,09)	(2,64)	(0,42;1,50)	(2,09)	(2,72)	(-0,18;1,08)	0,24	
			0,46			0,22	(-0,16;0,65)	
			0,0007			0,1593	0,2361	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3639
<6 Monate	67	52	47	30	24	22		
	2,16	3,19	1,04	1,90	3,33	1,59		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,40)	(3,00)	(0,21;1,88)	(2,20)	(3,38)	(0,20;2,98)	-0,23	
			0,44			0,68	(-0,88;0,41)	
			0,0158			0,0265	0,4728	
≥ 6 Monate	126	115	101	70	57	53		
	3,15	3,43	0,31	2,66	2,77	0,08		
	(2,96)	(3,11)	(-0,25;0,86)	(2,76)	(2,68)	(-0,61;0,76)	0,08	
			0,11			0,03	(-0,23;0,39)	
			0,2731			0,8260	0,6135	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,2117
Ja	71	62	53	46	34	33		
	2,86	3,52	0,49	2,52	3,29	1,03		
	(2,89)	(3,10)	(-0,21;1,19)	(2,50)	(3,15)	(0,27;1,79)	-0,20	
			0,18			0,38	(-0,58;0,19)	
			0,1667			0,0094	0,3136	
Nein	124	106	96	55	48	43		
	2,75	3,25	0,58	2,31	2,63	0,12		
	(2,77)	(3,05)	(-0,02;1,19)	(2,73)	(2,70)	(-0,83;1,07)	0,17	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,21			0,04	(-0,23;0,57)	
			0,0575			0,8062	0,3990	
RAS Mutationsstatus								
								0,9237
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	4,00	3,27	-0,22	1,00	0,00	-1,00		
	(3,66)	(2,90)	(-1,70;1,26)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,22	
			-0,06			-0,29	(-1,12;1,56)	
			0,7377			n. b.	0,7111	
Negativ	45	42	36	14	15	14		
	2,58	3,05	0,61	2,79	3,33	0,29		
	(2,40)	(3,04)	(-0,19;1,41)	(2,46)	(2,82)	(-0,98;1,56)	0,13	
			0,25			0,12	(-0,48;0,75)	
			0,1308			0,6349	0,6588	
Unbekannt	139	115	104	85	66	61		
	2,76	3,47	0,60	2,38	2,85	0,59		
	(2,86)	(3,10)	(0,01;1,19)	(2,67)	(2,93)	(-0,15;1,33)	0,00	
			0,21			0,21	(-0,34;0,34)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0474			0,1144	0,9901	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,6985
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,63	2,13	0,33	1,00	0,00	-1,00		
	(2,88)	(1,73)	(-1,25;1,91)	(0,00)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,50	
			0,12			-0,37	(-1,06;2,05)	
			0,6109			n. b.	0,4496	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	2,42	3,28	0,81	2,25	2,75	0,50		
	(2,39)	(3,41)	(-0,31;1,93)	(2,43)	(3,01)	(-0,59;1,59)	0,13	
			0,34			0,21	(-0,58;0,84)	
			0,1434			0,3159	0,7060	
Neg-Unb	3 1,33 (2,31)	3 5,33 (3,06)	3 4,00 (-9,14;17,14) n. b. 0,3206	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q21.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

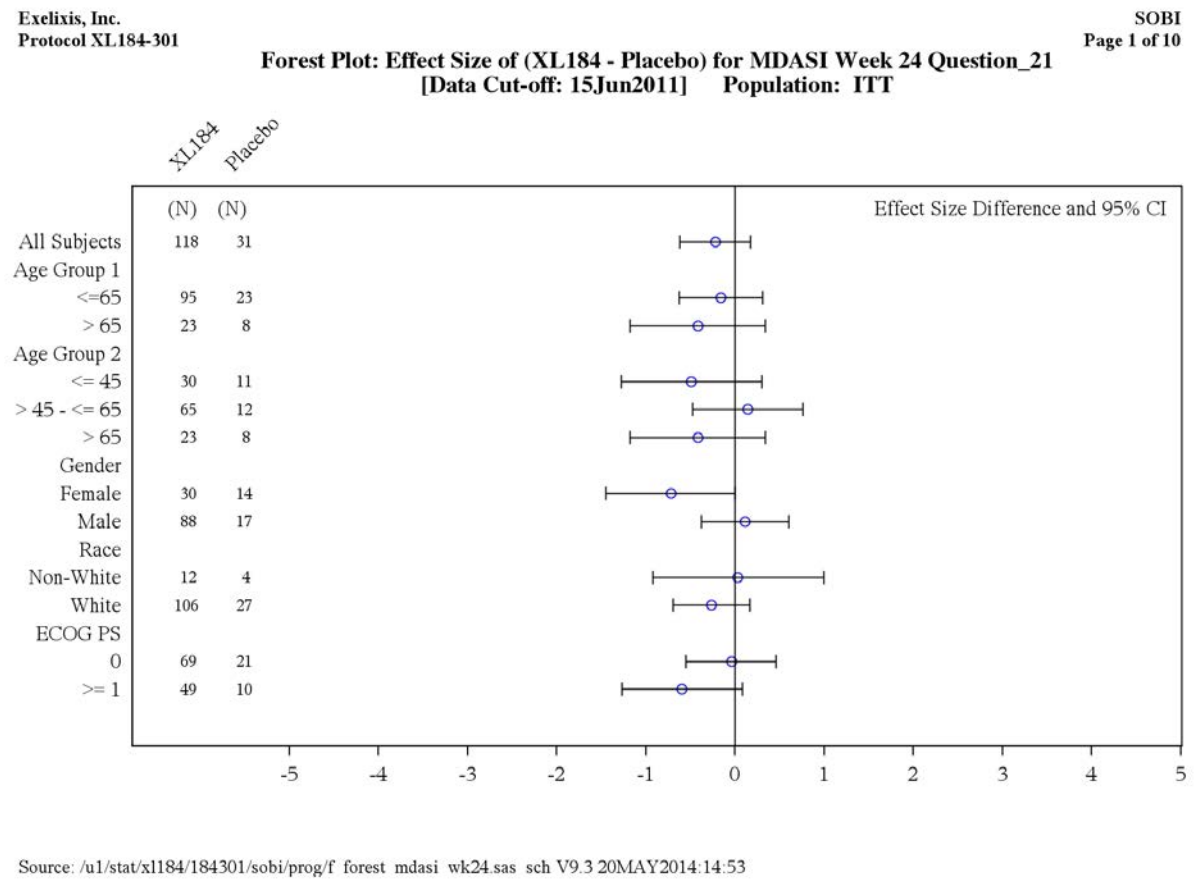


Abbildung 4-225: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

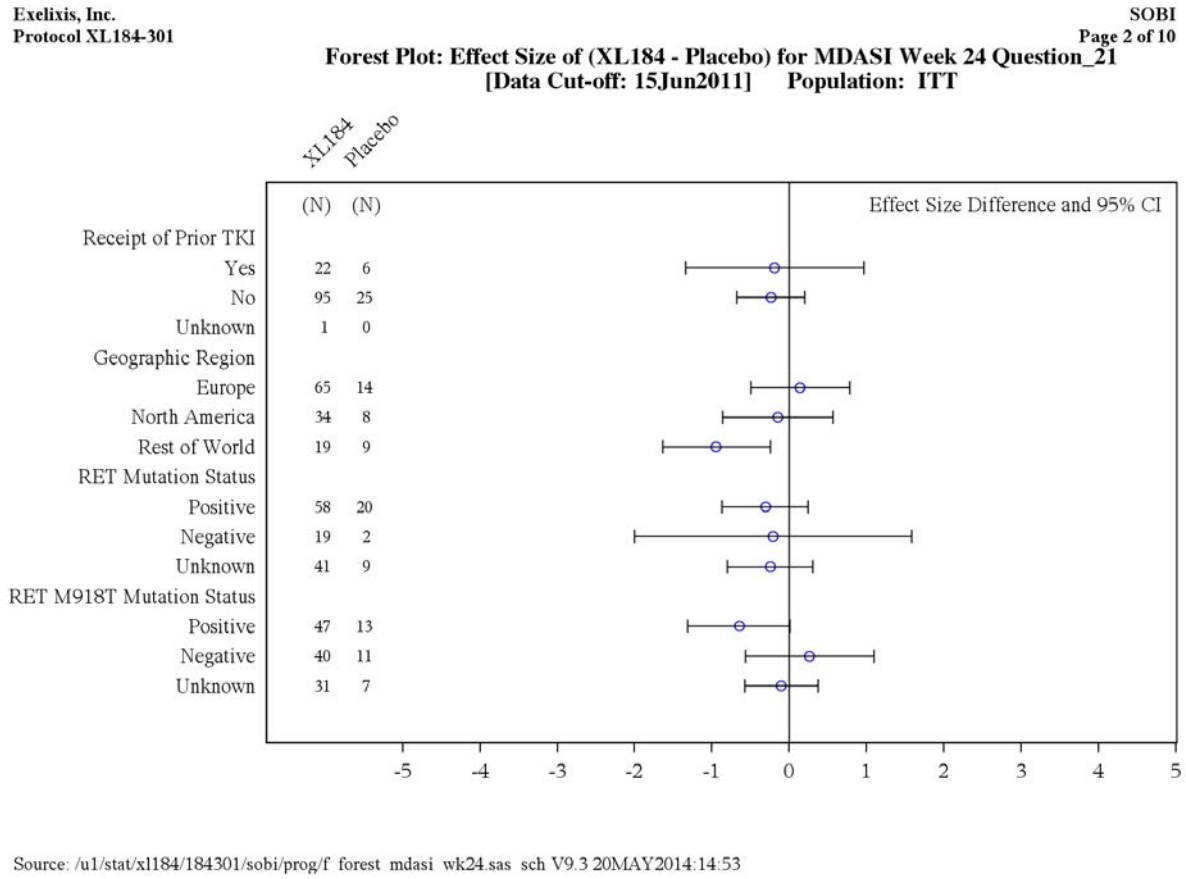


Abbildung 4-226: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

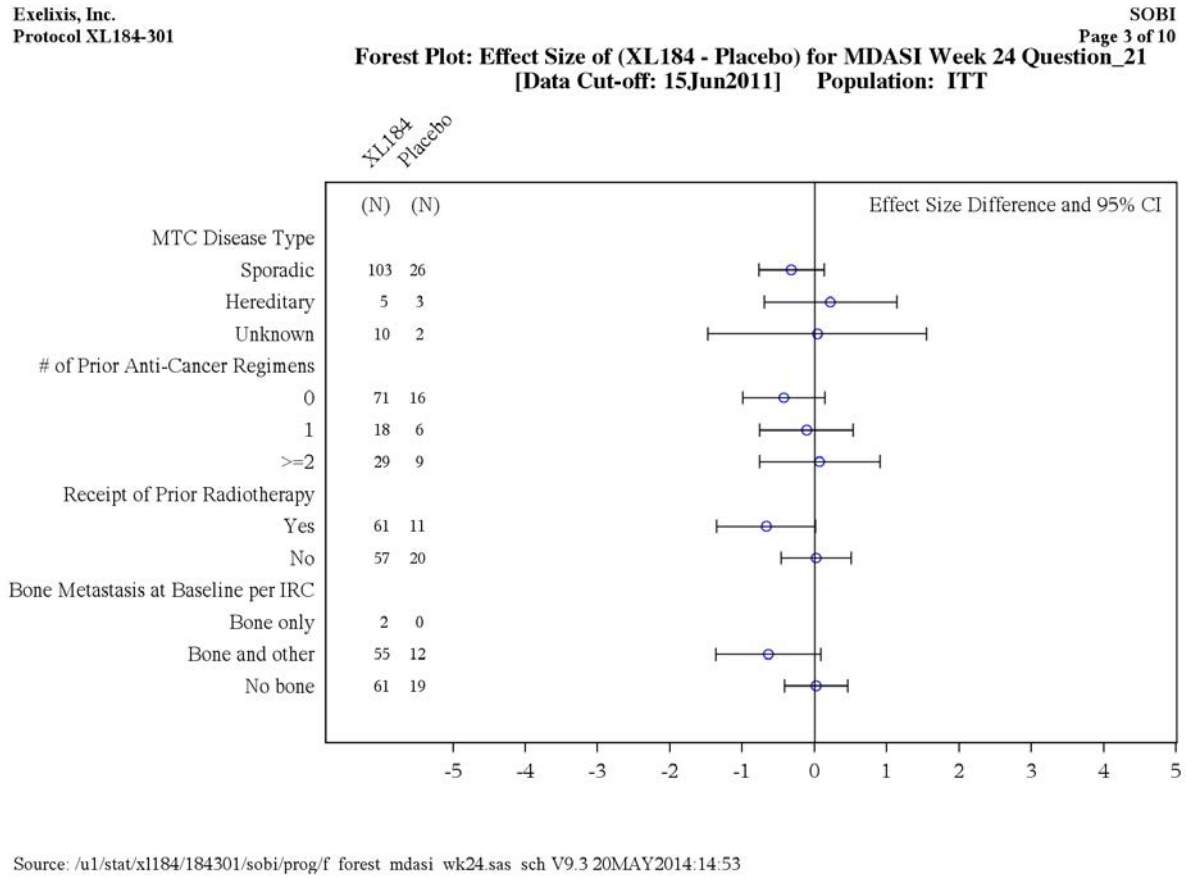


Abbildung 4-227: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

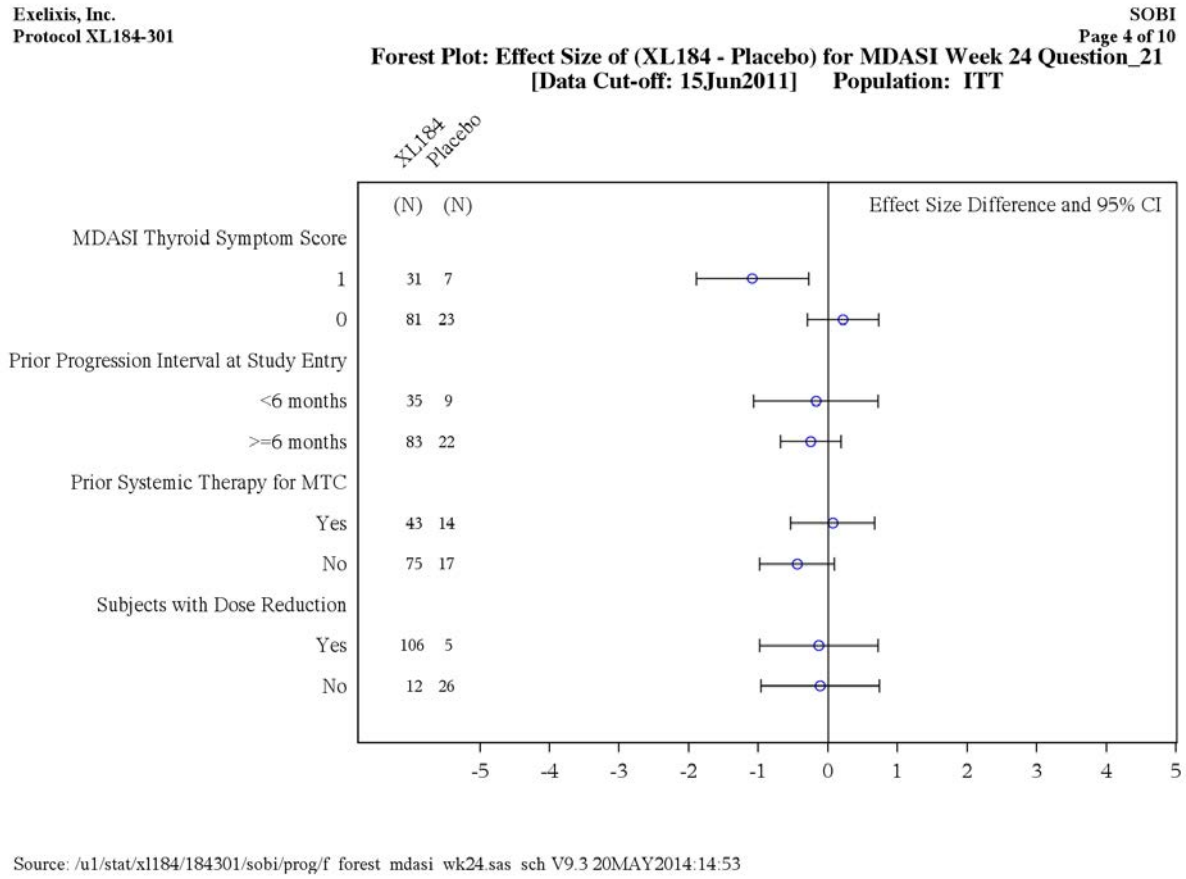


Abbildung 4-228: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

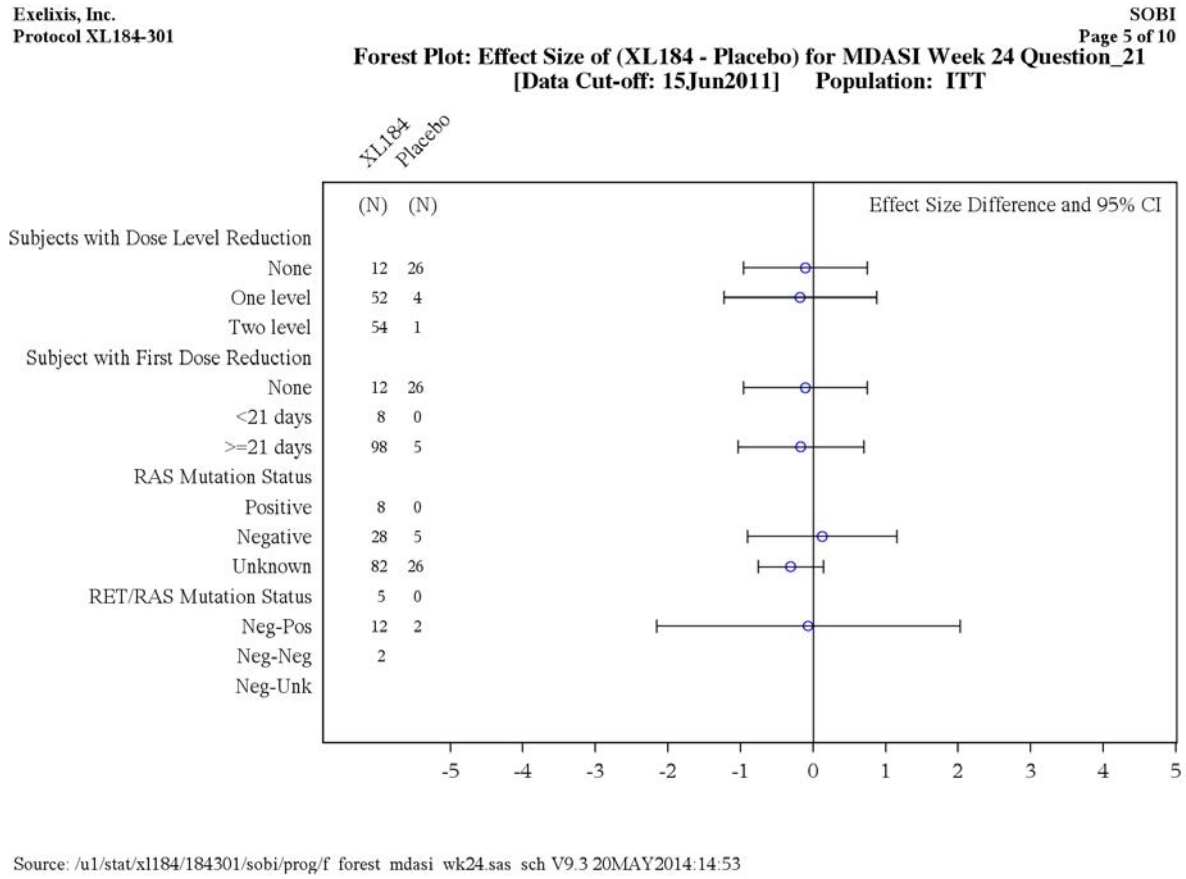


Abbildung 4-229: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Stimmung, Woche 24

Quelle: f8.1_q21_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-353: Subgruppenanalysen für MDASI-THY - Stimmung, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	133	118	101	33	31		
	2,79	2,83	0,29	2,41	3,03	0,90		
	(2,81)	(2,66)	(-0,16; 0,74)	(2,62)	(3,58)	(-0,42; 2,23)	-0,22	
			0,10			0,33	(-0,62; 0,17)	
			0,2071			0,1737	0,2677	
Altersgruppe 1								
								0,6581
<= 65	155	106	95	80	24	23		
	3,01	3,03	0,21	2,63	3,08	0,65		
	(2,88)	(2,70)	(-0,32; 0,74)	(2,59)	(3,59)	(-1,01; 2,31)	-0,16	
			0,08			0,23	(-0,63; 0,31)	
			0,4299			0,4232	0,5086	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,93	2,04	0,61	1,57	2,89	1,63		
	(2,34)	(2,38)	(-0,21; 1,43)	(2,62)	(3,79)	(-0,86; 4,11)	-0,42	
			0,25			0,67	(-1,18; 0,34)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,1388			0,1660	0,2713	
Altersgruppe 2								
								0,3697
<=45	49	34	30	30	12	11		
	2,80	3,29	0,33	2,37	3,50	1,64		
	(2,78)	(2,43)	(-0,52; 1,19)	(2,43)	(4,03)	(-1,23; 4,51)	-0,49	
			0,13			0,62	(-1,28; 0,30)	
			0,4327			0,2328	0,2148	
45 - 65	106	72	65	50	12	12		
	3,11	2,90	0,15	2,78	2,67	-0,25		
	(2,94)	(2,83)	(-0,52; 0,83)	(2,69)	(3,20)	(-2,35; 1,85)	0,14	
			0,05			-0,09	(-0,48; 0,76)	
			0,6509			0,7982	0,6499	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,93	2,04	0,61	1,57	2,89	1,63		
	(2,34)	(2,38)	(-0,21; 1,43)	(2,62)	(3,79)	(-0,86; 4,11)	-0,42	
			0,25			0,67	(-1,18; 0,34)	
			0,1388			0,1660	0,2713	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,0402
Frauen	56	37	30	35	14	14		
	2,95	2,68	-0,27	2,37	3,86	1,79		
	(2,93)	(2,50)	(-1,25; 0,72)	(2,68)	(4,05)	(-0,56; 4,13)	-0,72	
			-0,09			0,63	(-1,45; 0,00)	
			0,5841			0,1238	0,0504	
Männer	139	96	88	66	19	17		
	2,73	2,89	0,48	2,42	2,42	0,18		
	(2,77)	(2,73)	(-0,03; 0,98)	(2,60)	(3,17)	(-1,43; 1,78)	0,11	
			0,18			0,07	(-0,38; 0,60)	
			0,0646			0,8190	0,6533	
Ethnie								
								0,6250
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,48	2,31	-0,42	2,27	2,40	-0,50		
	(2,80)	(1,84)	(-1,64; 0,81)	(1,74)	(1,95)	(-3,55; 2,55)	0,03	
			-0,17			-0,20	(-0,92; 0,99)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,4699			0,6376	0,9413	
Kaukasisch	174	120	106	90	28	27		
	2,71	2,88	0,37	2,42	3,14	1,11		
	(2,81)	(2,74)	(-0,12; 0,85)	(2,71)	(3,82)	(-0,38; 2,60)	-0,27	
			0,13			0,40	(-0,70; 0,16)	
			0,1352			0,1383	0,2223	
ECOG-PS								
								0,2150
0	112	76	69	53	21	21		
	2,65	2,72	0,41	1,85	2,14	0,52		
	(2,93)	(2,73)	(-0,14; 0,95)	(2,48)	(3,42)	(-1,39; 2,44)	-0,04	
			0,15			0,19	(-0,55; 0,46)	
			0,1446			0,5753	0,8680	
>1	83	57	49	48	12	10		
	2,98	2,96	0,12	3,02	4,58	1,70		
	(2,65)	(2,59)	(-0,66; 0,90)	(2,65)	(3,45)	(0,48; 2,92)	-0,60	
			0,05			0,64	(-1,27; 0,08)	
			0,7541			0,0116	0,0842	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8952
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,61	3,39	0,36	1,75	2,00	0,83		
	(2,79)	(2,57)	(-0,74; 1,46)	(1,89)	(4,00)	(-4,02; 5,68)	-0,19	
			0,15			0,34	(-1,34; 0,96)	
			0,4990			0,6772	0,7377	
Nein	156	104	95	76	27	25		
	2,72	2,61	0,26	2,62	3,26	0,92		
	(2,73)	(2,59)	(-0,24; 0,77)	(2,80)	(3,53)	(-0,50; 2,34)	-0,24	
			0,10			0,33	(-0,68; 0,20)	
			0,3054			0,1936	0,2830	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	8,33	10,00	1,00	2,00				
	(2,08)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,0726
Europa	112	72	65	55	15	14		
	2,87	3,13	0,31	2,76	2,93	-0,07		
	(2,66)	(2,88)	(-0,36; 0,98)	(2,72)	(3,79)	(-2,26; 2,12)	0,14	
			0,11			-0,03	(-0,50; 0,78)	
			0,3613			0,9449	0,6598	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,58	2,76	0,71	1,58	1,67	1,13		
	(3,06)	(2,50)	(-0,12; 1,53)	(2,16)	(2,83)	(-1,42; 3,67)	-0,15	
			0,25			0,40	(-0,86; 0,56)	
			0,0915			0,3307	0,6719	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,92	1,84	-0,53	2,80	4,56	2,22		
	(2,92)	(1,89)	(-1,27; 0,22)	(2,86)	(3,68)	(-0,62; 5,07)	-0,95	
			-0,18			0,77	(-1,64; -0,25	
			0,1538			0,1093	0,0094	
RET-Mutationsstatus								
								0,9798

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	96	66	58	58	21	20		
	2,81	2,64	0,03	2,72	3,05	0,90		
	(2,76)	(2,43)	(-0,59; 0,66)	(2,78)	(3,53)	(-1,10; 2,90)	-0,31	
			0,01			0,32	(-0,87; 0,24)	
			0,9129			0,3573	0,2651	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,37	3,78	2,00	2,00	5,00	2,50		
	(2,46)	(3,03)	(0,69; 3,31)	(2,21)	(7,07)	(-29,3; 34,27)	-0,21	
			0,83			1,04	(-2,00; 1,58)	
			0,0048			0,5000	0,8099	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	2,94	2,61	-0,15	1,97	2,60	0,56		
	(3,03)	(2,75)	(-0,83; 0,54)	(2,40)	(3,37)	(-0,84; 1,95)	-0,25	
			-0,05			0,20	(-0,80; 0,30)	
			0,6672			0,3842	0,3703	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1448
Positiv	74	52	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,77	2,65	0,11	2,49	3,50	1,92		
	(2,82)	(2,42)	(-0,61; 0,82)	(2,71)	(3,96)	(-0,73; 4,57)	-0,65	
			0,04			0,69	(-1,32; 0,01)	
			0,7666			0,1400	0,0543	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,71	3,20	0,75	1,97	2,00	0,09		
	(2,61)	(2,83)	(-0,20; 1,70)	(2,36)	(2,86)	(-2,21; 2,39)	0,26	
			0,30			0,04	(-0,57; 1,09)	
			0,1191			0,9315	0,5315	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,92	2,61	-0,03	2,73	3,86	0,29		
	(3,08)	(2,81)	(-0,63; 0,56)	(2,75)	(4,02)	(-1,38; 1,95)	-0,11	
			-0,01			0,10	(-0,58; 0,37)	
			0,9126			0,6891	0,6486	
MTC-Form								
								0,6907
Sporadisch	171	115	103	84	28	26		
	2,80	2,81	0,35	2,31	3,21	1,23		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,81)	(2,70)	(-0,14; 0,84)	(2,53)	(3,72)	(-0,32; 2,78)	-0,32	
			0,13			0,45	(-0,77; 0,13)	
			0,1596			0,1147	0,1566	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	3,40	3,00	-0,60	3,50	3,00	-1,33		
	(3,47)	(2,94)	(-3,17; 1,97)	(3,21)	(3,46)	(-2,77; 0,10)	0,22	
			-0,18			-0,40	(-0,70; 1,14)	
			0,5529			0,0572	0,5818	
Unbekannt	14	11	10	9	2	2		
	2,21	2,91	0,10	2,33	0,50	0,00		
	(2,39)	(2,30)	(-1,60; 1,80)	(2,96)	(0,71)	(-12,7; 12,71)	0,04	
			0,04			0,00	(-1,48; 1,55)	
			0,8971			1,0000	0,9563	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,5568
0	116	79	71	53	18	16		
	2,68	2,41	0,15	2,28	3,33	1,31		
	(2,69)	(2,37)	(-0,41; 0,72)	(2,71)	(3,73)	(-0,90; 3,52)	-0,43	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,06			0,49	(-0,99; 0,14)	
			0,5845			0,2244	0,1349	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,22	2,67	0,06	2,39	2,17	0,33		
	(2,51)	(2,27)	(-0,73; 0,85)	(2,25)	(3,06)	(-1,38; 2,05)	-0,11	
			0,02			0,14	(-0,76; 0,53)	
			0,8839			0,6383	0,7161	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	3,45	3,94	0,76	2,63	3,00	0,56		
	(3,20)	(3,26)	(-0,41; 1,93)	(2,71)	(3,91)	(-2,35; 3,46)	0,07	
			0,25			0,18	(-0,76; 0,90)	
			0,1952			0,6708	0,8707	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0916
Ja	98	68	61	47	13	11		
	2,89	2,84	0,31	2,51	4,15	2,18		
	(2,84)	(2,82)	(-0,40; 1,02)	(2,64)	(3,95)	(-0,29; 4,66)	-0,67	
			0,11			0,79	(-1,36; 0,01)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3816			0,0778	0,0537	
Nein	97	65	57	54	20	20		
	2,69	2,82	0,26	2,31	2,30	0,20		
	(2,79)	(2,51)	(-0,30; 0,83)	(2,62)	(3,21)	(-1,42; 1,82)	0,02	
			0,10			0,07	(-0,46; 0,50)	
			0,3559			0,7987	0,9239	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,1134
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	5,00	5,00	0,00	1,00				
	(2,83)	(2,83)	(0,00; 0,00)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	2,62	2,37	0,51	2,37	3,54	2,25		
	(2,74)	(2,59)	(-0,24; 1,25)	(2,68)	(3,97)	(-0,62; 5,12)	-0,64	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,19			0,83	(-1,37; 0,09)	
			0,1762			0,1122	0,0849	
Keine Knochenmetastasen	94	69	61	54	20	19		
	2,94	3,17	0,10	2,46	2,70	0,05		
	(2,89)	(2,67)	(-0,47; 0,67)	(2,60)	(3,37)	(-1,25; 1,35)	0,02	
			0,04			0,02	(-0,42; 0,46)	
			0,7313			0,9332	0,9410	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,0020
Hoch	56	31	31	21	7	7		
	5,00	4,00	-0,71	5,00	7,00	2,57		
	(3,06)	(2,91)	(-1,63; 0,21)	(2,88)	(3,37)	(-1,31; 6,45)	-1,09	
			-0,24			0,85	(-1,89; -0,28	
			0,1253			0,1562	0,0094	
Niedrig	127	81	81	78	23	23		
	1,82	2,33	0,75	1,74	1,78	0,30		
	(2,09)	(2,19)	(0,33; 1,18)	(2,09)	(2,98)	(-1,16; 1,77)	0,21	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,36			0,15	(-0,30; 0,73)	
			0,0007			0,6710	0,4136	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8008
<6 Monate	67	39	35	30	10	9		
	2,16	2,97	1,26	1,90	4,80	1,67		
	(2,40)	(2,87)	(0,39; 2,12)	(2,20)	(3,46)	(-1,21; 4,54)	-0,17	
			0,54			0,71	(-1,07; 0,72)	
			0,0056			0,2182	0,6964	
≥ 6 Monate	126	94	83	70	23	22		
	3,15	2,77	-0,12	2,66	2,26	0,59		
	(2,96)	(2,58)	(-0,63; 0,39)	(2,76)	(3,43)	(-1,00; 2,18)	-0,25	
			-0,04			0,20	(-0,68; 0,19)	
			0,6409			0,4492	0,2651	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,2120
Ja	71	49	43	46	14	14		
	2,86	3,37	0,47	2,52	2,64	0,29		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(2,89)	(2,94)	(-0,34; 1,27)	(2,50)	(3,63)	(-1,47; 2,05)	0,07	
			0,17			0,10	(-0,54; 0,67)	
			0,2480			0,7315	0,8308	
Nein	124	84	75	55	19	17		
	2,75	2,51	0,19	2,31	3,32	1,41		
	(2,77)	(2,45)	(-0,36; 0,74)	(2,73)	(3,62)	(-0,66; 3,48)	-0,44	
			0,07			0,51	(-0,98; 0,09)	
			0,5023			0,1681	0,1019	
RAS Mutationsstatus								
								0,4331
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	4,00	3,20	0,13	1,00				
	(3,66)	(3,05)	(-2,54; 2,79)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,04			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,9146			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	2,58	3,56	0,89	2,79	3,80	0,60		
	(2,40)	(2,97)	(-0,05; 1,83)	(2,46)	(4,49)	(-3,19; 4,39)	0,12	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,37			0,25	(-0,91; 1,15)	
			0,0618			0,6827	0,8119	
Unbekannt	139	91	82	85	28	26		
	2,76	2,53	0,10	2,38	2,89	0,96		
	(2,86)	(2,47)	(-0,43; 0,63)	(2,67)	(3,48)	(-0,56; 2,48)	-0,31	
			0,03			0,34	(-0,76; 0,14)	
			0,7145			0,2038	0,1710	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,63	2,43	1,80	1,00				
	(2,88)	(2,30)	(-1,53; 5,13)	(0,00)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,67			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2080			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,42	4,93	2,33	2,25	5,00	2,50		
	(2,39)	(3,00)	(0,45; 4,22)	(2,43)	(7,07)	(-29,3; 34,27)	-0,07	
			0,97			1,04	(-2,16; 2,02)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0197			0,5000	0,9435	
Neg-Unb	3	2	2					
	1,33	0,50	0,50					
	(2,31)	(0,71)	(-5,85; 6,85)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q21.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

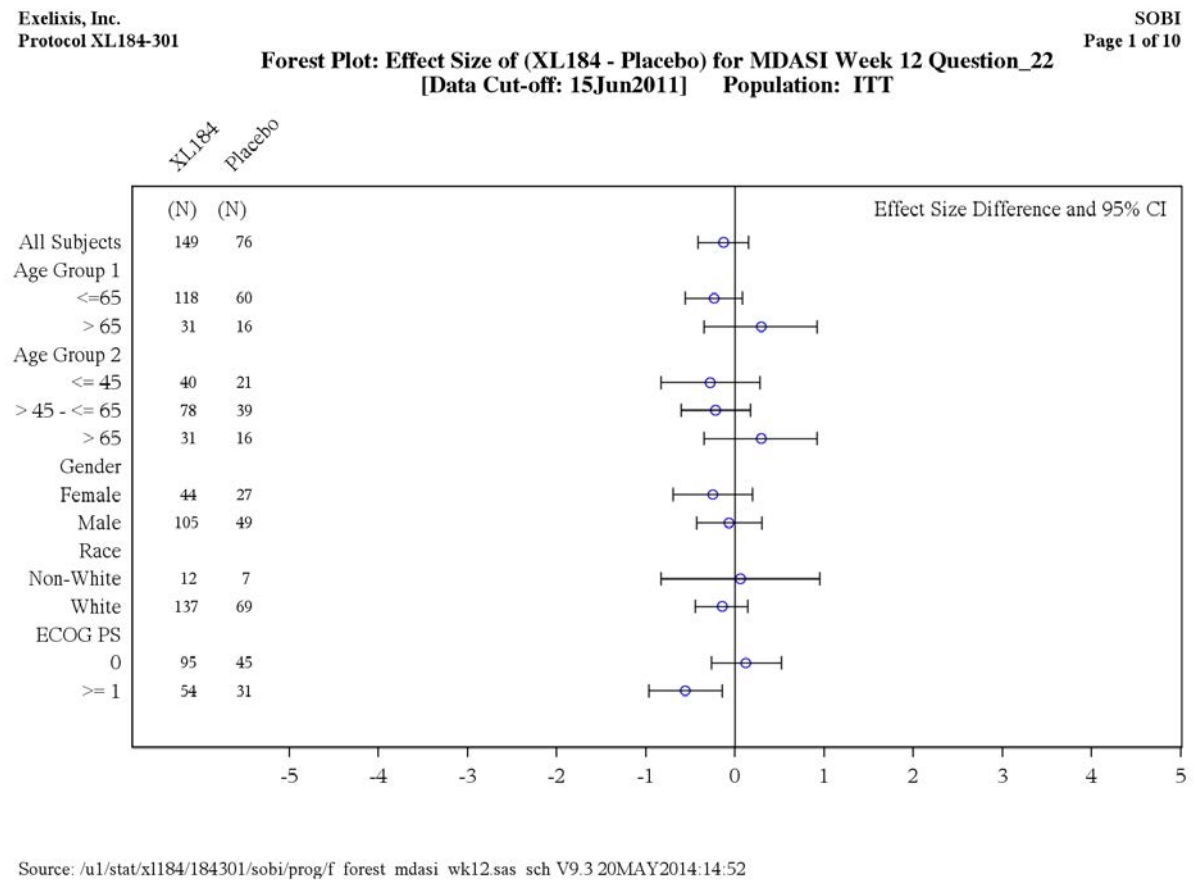


Abbildung 4-230: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

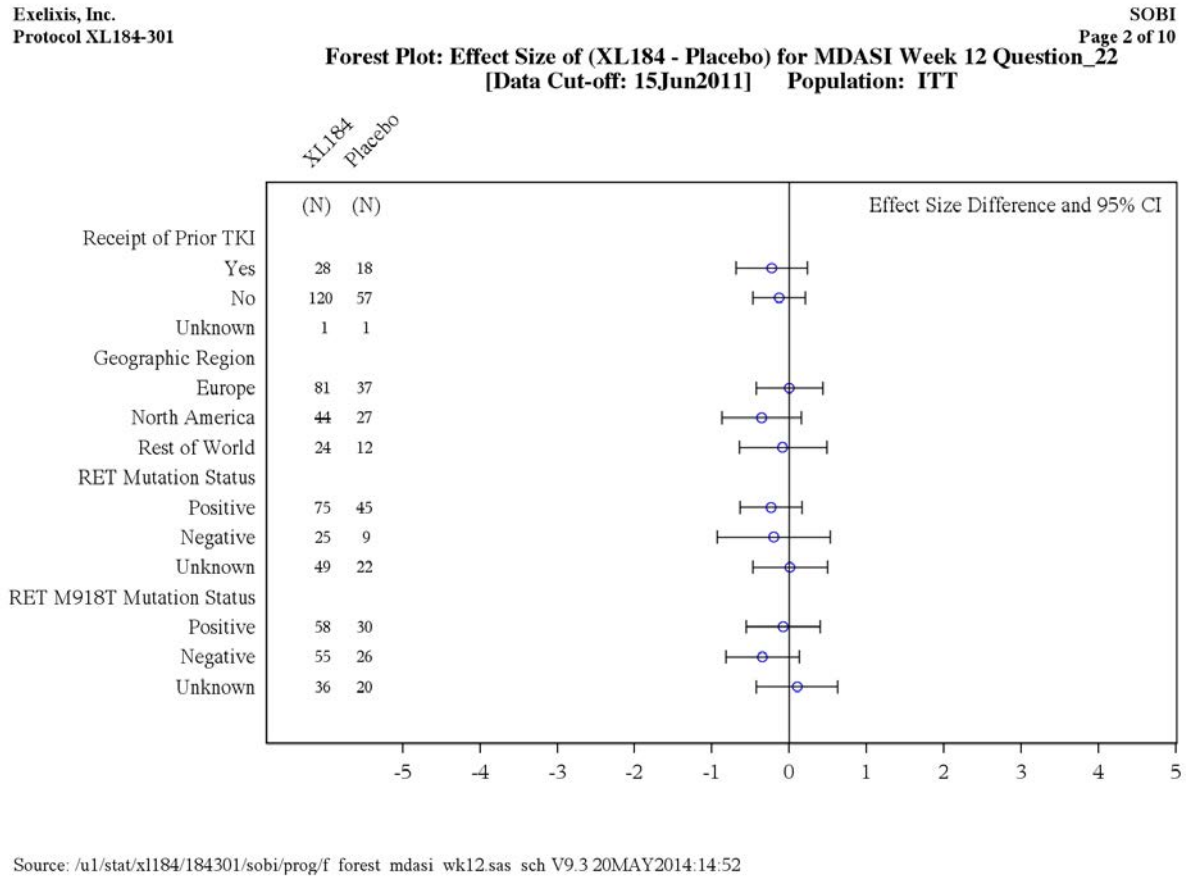


Abbildung 4-231: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

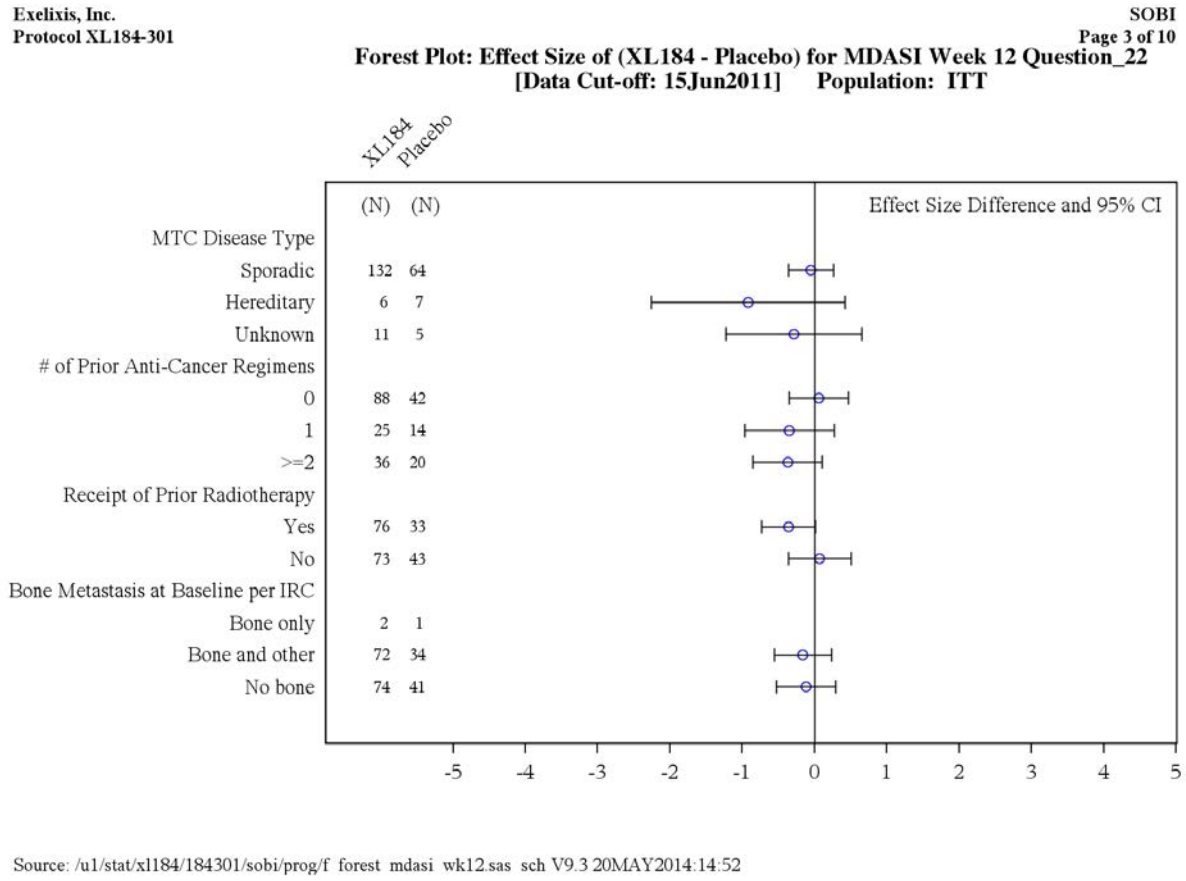


Abbildung 4-232: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

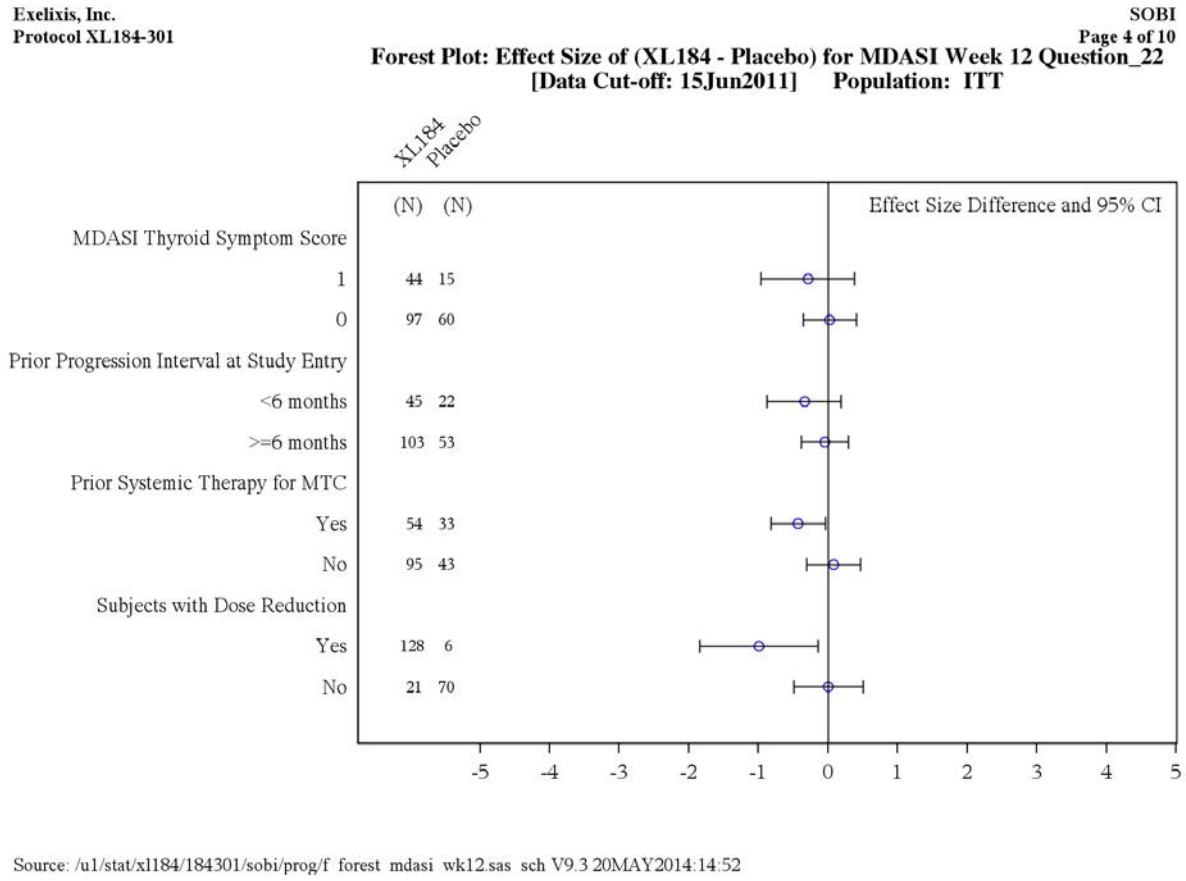


Abbildung 4-233: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

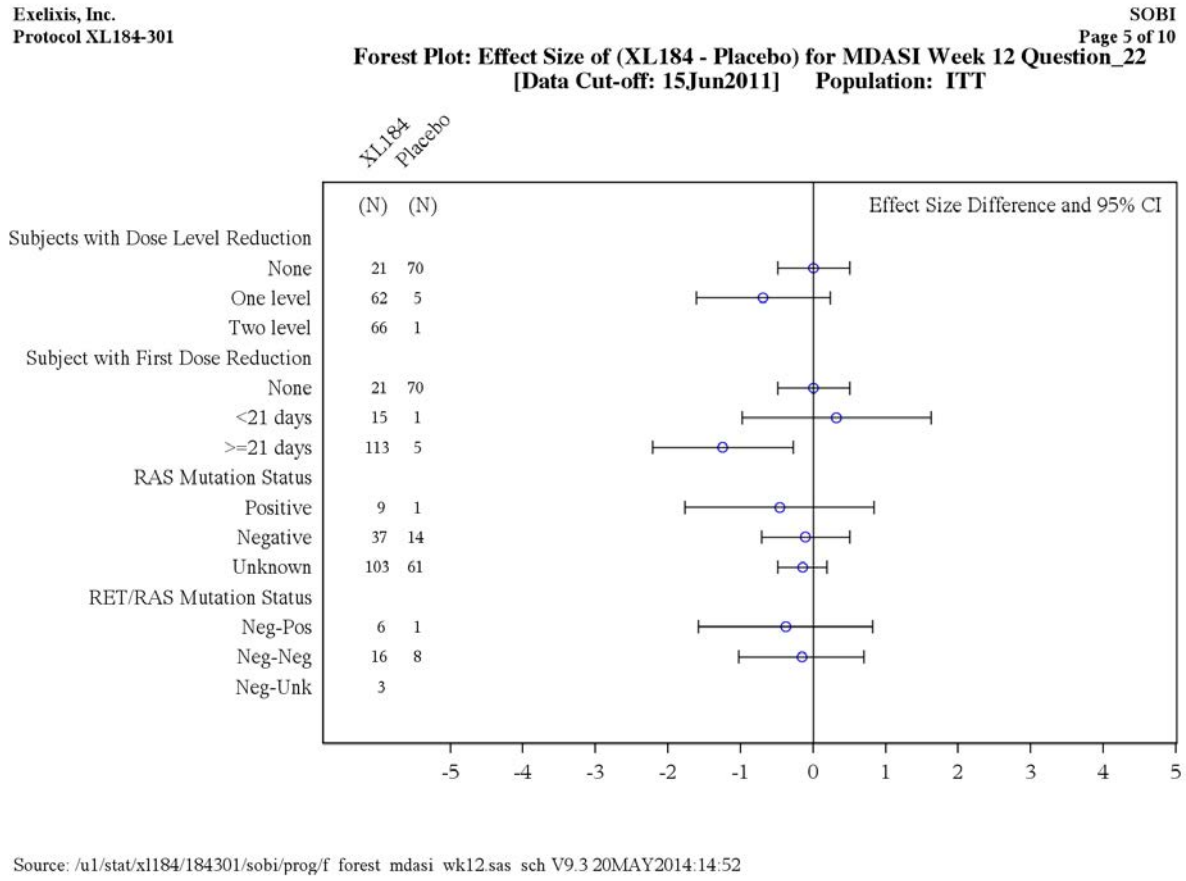


Abbildung 4-234: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-354: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	195	168	149	101	82	76		
	3,51	4,08	0,46	2,77	3,34	0,88		
	(3,28)	(3,28)	(-0,07;0,98)	(3,02)	(3,33)	(0,14;1,62)	-0,13	
			0,14			0,28	(-0,42;0,15)	
			0,0896			0,0201	0,3547	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,1368
≤ 65	156	130	118	80	63	60		
	3,69	4,21	0,34	2,93	3,60	1,12		
	(3,31)	(3,35)	(-0,24;0,92)	(2,99)	(3,43)	(0,24;1,99)	-0,24	
			0,11			0,35	(-0,56;0,08)	
			0,2511			0,0135	0,1345	
> 65	39	38	31	21	19	16		
	2,77	3,66	0,90	2,19	2,47	0,00		
	(3,12)	(3,03)	(-0,39;2,20)	(3,16)	(2,91)	(-1,31;1,31)	0,29	
			0,29			0,00	(-0,35;0,92)	
			0,1640			1,0000	0,3650	
Altersgruppe 2								
								0,3264
≤45	49	44	40	30	23	21		
	3,63	4,50	0,70	3,13	3,70	1,62		
	(3,39)	(3,41)	(-0,41;1,81)	(3,25)	(3,87)	(0,09;3,15)	-0,28	
			0,21			0,49	(-0,83;0,28)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,2090			0,0387	0,3239	
45 - 65	107	86	78	50	40	39		
	3,72	4,06	0,15	2,80	3,55	0,85		
	(3,28)	(3,32)	(-0,53;0,84)	(2,85)	(3,20)	(-0,27;1,96)	-0,22	
			0,05			0,27	(-0,61;0,17)	
			0,6572			0,1317	0,2693	
> 65	39	38	31	21	19	16		
	2,77	3,66	0,90	2,19	2,47	0,00		
	(3,12)	(3,03)	(-0,39;2,20)	(3,16)	(2,91)	(-1,31;1,31)	0,29	
			0,29			0,00	(-0,35;0,92)	
			0,1640			1,0000	0,3650	
Geschlecht								
								0,5214
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	3,86	4,33	0,39	2,91	4,14	1,22		
	(3,30)	(3,34)	(-0,56;1,33)	(3,26)	(3,47)	(0,12;2,33)	-0,25	
			0,12			0,37	(-0,70;0,19)	
			0,4136			0,0314	0,2569	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	138	116	105	66	53	49		
	3,36	3,97	0,49	2,70	2,91	0,69		
	(3,28)	(3,26)	(-0,16;1,13)	(2,91)	(3,21)	(-0,30;1,69)	-0,07	
			0,15			0,22	(-0,43;0,30)	
			0,1389			0,1682	0,7224	
Ethnie								
								0,6774
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	8	7		
	3,00	2,77	-0,25	2,91	3,13	-0,43		
	(3,18)	(2,86)	(-1,94;1,44)	(2,63)	(3,76)	(-2,87;2,01)	0,06	
			-0,08			-0,14	(-0,83;0,95)	
			0,7515			0,6822	0,8893	
Kaukasisch	174	155	137	90	74	69		
	3,57	4,19	0,52	2,76	3,36	1,01		
	(3,30)	(3,29)	(-0,04;1,08)	(3,08)	(3,31)	(0,23;1,80)	-0,15	
			0,16			0,31	(-0,45;0,14)	
			0,0689			0,0124	0,3093	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0211
0	113	102	95	53	48	45		
	3,12	4,25	1,06	1,58	2,21	0,69		
	(3,28)	(3,33)	(0,38;1,74)	(2,42)	(2,76)	(-0,33;1,71)	0,12	
			0,35			0,23	(-0,27;0,52)	
			0,0025			0,1814	0,5389	
>=1	82	66	54	48	34	31		
	4,05	3,82	-0,61	4,08	4,94	1,16		
	(3,23)	(3,20)	(-1,39;0,17)	(3,10)	(3,45)	(0,06;2,27)	-0,56	
			-0,19			0,36	(-0,97;-0,15	
			0,1212			0,0400	0,0083	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,1802
Ja	36	35	28	24	18	18		
	3,28	4,23	0,36	2,50	2,67	1,06		
	(3,01)	(3,60)	(-0,55;1,27)	(2,98)	(3,22)	(-0,00;2,11)	-0,23	
			0,12			0,35	(-0,69;0,23)	
			0,4273			0,0505	0,3126	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	156	131	120	76	63	57		
	3,51	4,00	0,42	2,83	3,51	0,84		
	(3,31)	(3,20)	(-0,20;1,03)	(3,06)	(3,39)	(-0,10;1,79)	-0,13	
			0,13			0,26	(-0,47;0,21)	
			0,1807			0,0791	0,4435	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	6,00	7,00	8,00	5,00	5,00	0,00		
	(5,29)	(1,41)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,5427
Europa	113	89	81	55	40	37		
	3,48	4,29	0,65	3,33	3,60	0,65		
	(3,14)	(3,16)	(-0,09;1,40)	(3,14)	(3,42)	(-0,58;1,87)	0,00	
			0,21			0,21	(-0,43;0,43)	
			0,0827			0,2902	0,9934	
Nordamerika	56	55	44	31	29	27		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	3,48	3,98	0,32	1,16	2,52	1,44		
	(3,62)	(3,60)	(-0,70;1,34)	(1,85)	(3,16)	(0,24;2,65)	-0,36	
			0,10			0,46	(-0,87;0,15)	
			0,5316			0,0210	0,1595	
Restliche Welt	26	24	24	15	13	12		
	3,69	3,54	0,04	4,07	4,38	0,33		
	(3,26)	(2,96)	(-1,16;1,24)	(3,35)	(3,28)	(-0,92;1,58)	-0,09	
			0,01			0,10	(-0,65;0,48)	
			0,9432			0,5695	0,7518	
RET-Mutationsstatus								
								0,7260
Positiv	97	83	75	58	48	45		
	3,67	3,82	-0,08	2,88	3,21	0,71		
	(3,41)	(3,14)	(-0,85;0,69)	(3,05)	(3,39)	(-0,42;1,84)	-0,24	
			-0,02			0,22	(-0,64;0,16)	
			0,8372			0,2109	0,2348	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	3,90	4,69	1,20	2,20	3,44	1,78		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,89)	(3,58)	(-0,03;2,43)	(2,94)	(3,43)	(0,64;2,92)	-0,20	
			0,41			0,61	(-0,93;0,53)	
			0,0548			0,0070	0,5828	
Unbekannt	68	56	49	33	25	22		
	3,10	4,16	0,90	2,76	3,56	0,86		
	(3,27)	(3,33)	(-0,01;1,81)	(3,07)	(3,32)	(-0,28;2,00)	0,01	
			0,28			0,27	(-0,47;0,49)	
			0,0527			0,1298	0,9645	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,4580
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	3,35	3,92	0,40	2,59	2,82	0,63		
	(3,26)	(3,07)	(-0,47;1,26)	(2,81)	(3,26)	(-0,66;1,93)	-0,08	
			0,13			0,20	(-0,56;0,40)	
			0,3613			0,3256	0,7538	
Negativ	67	62	55	30	27	26		
	3,97	4,06	0,09	2,63	3,48	1,23		
	(3,31)	(3,40)	(-0,81;0,99)	(3,25)	(3,47)	(-0,12;2,58)	-0,35	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,03			0,37	(-0,82;0,13)	
			0,8398			0,0728	0,1541	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	3,15	4,35	1,11	3,17	3,95	0,80		
	(3,27)	(3,46)	(0,05;2,17)	(3,13)	(3,30)	(-0,52;2,12)	0,10	
			0,34			0,25	(-0,43;0,62)	
			0,0399			0,2200	0,7134	
MTC-Form								
								0,2687
Sporadisch	170	149	132	84	70	64		
	3,38	3,95	0,55	2,83	3,33	0,70		
	(3,20)	(3,30)	(-0,01;1,10)	(3,01)	(3,32)	(-0,11;1,52)	-0,05	
			0,17			0,22	(-0,36;0,26)	
			0,0550			0,0902	0,7503	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	4,10	5,29	-0,83	1,88	3,71	2,29		
	(3,96)	(3,59)	(-4,55;2,89)	(2,47)	(3,82)	(-1,28;5,86)	-0,92	
			-0,25			0,67	(-2,26;0,42)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,5897			0,1683	0,1600	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	4,60	5,00	0,09	3,00	3,00	1,20		
	(3,78)	(2,76)	(-2,28;2,47)	(3,77)	(3,54)	(-0,42;2,82)	-0,29	
			0,02			0,32	(-1,23;0,65)	
			0,9337			0,1087	0,5135	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,3427
0	116	97	88	53	47	42		
	3,34	3,82	0,44	2,49	2,81	0,26		
	(3,24)	(3,15)	(-0,29;1,18)	(3,04)	(3,14)	(-0,87;1,39)	0,06	
			0,14			0,08	(-0,35;0,47)	
			0,2351			0,6419	0,7843	
1	32	29	25	18	14	14		
	3,41	4,07	0,52	2,89	4,29	1,57		
	(3,17)	(3,43)	(-0,61;1,65)	(2,70)	(3,54)	(-0,07;3,22)	-0,35	
			0,17			0,52	(-0,97;0,27)	
			0,3522			0,0595	0,2643	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
>2	47	42	36	30	21	20		
	3,98	4,69	0,44	3,20	3,90	1,70		
	(3,47)	(3,45)	(-0,61;1,50)	(3,21)	(3,55)	(0,59;2,81)	-0,37	
			0,13			0,50	(-0,85;0,10)	
			0,3987			0,0046	0,1235	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,1280
Ja	98	84	76	47	37	33		
	3,47	3,83	0,16	3,23	3,86	1,33		
	(3,26)	(3,29)	(-0,50;0,82)	(3,29)	(3,54)	(0,28;2,38)	-0,36	
			0,05			0,41	(-0,73;0,01)	
			0,6357			0,0146	0,0558	
Nein	97	84	73	54	45	43		
	3,55	4,33	0,77	2,37	2,91	0,53		
	(3,32)	(3,26)	(-0,07;1,61)	(2,74)	(3,12)	(-0,52;1,59)	0,07	
			0,25			0,17	(-0,36;0,50)	
			0,0725			0,3117	0,7331	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,9124
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,00	6,00	3,00	3,00	8,00	5,00		
	(4,24)	(2,83)	(-9,71;15,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2048			n. b.	0,4544	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	80	72	46	38	34		
	3,69	4,09	0,46	2,87	3,34	1,00		
	(3,34)	(3,57)	(-0,31;1,23)	(3,12)	(3,24)	(0,04;1,96)	-0,17	
			0,14			0,31	(-0,56;0,23)	
			0,2391			0,0417	0,4059	
Keine Knochenmetastasen	94	85	74	54	43	41		
	3,35	4,00	0,31	2,69	3,23	0,68		
	(3,24)	(3,01)	(-0,44;1,06)	(3,00)	(3,41)	(-0,45;1,82)	-0,12	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,10			0,22	(-0,53;0,29)	
			0,4112			0,2309	0,5713	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3912
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	6,02	5,14	-0,86	6,10	5,73	0,00		
	(3,04)	(3,27)	(-1,85;0,12)	(2,91)	(3,49)	(-2,07;2,07)	-0,29	
			-0,29			0,00	(-0,96;0,38)	
			0,0847			1,0000	0,3956	
Niedrig	126	99	97	78	60	60		
	2,38	3,63	1,16	1,82	2,83	1,10		
	(2,74)	(3,12)	(0,55;1,78)	(2,37)	(3,17)	(0,29;1,91)	0,02	
			0,45			0,42	(-0,36;0,41)	
			0,0003			0,0084	0,8983	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,3159
<6 Monate	66	51	45	30	24	22		
	3,38	4,25	0,84	3,00	4,38	2,00		

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,37)	(3,46)	(-0,21;1,90)	(3,32)	(3,73)	(0,49;3,51)	-0,34	
			0,25			0,60	(-0,88;0,19)	
			0,1143			0,0119	0,2066	
≥ 6 Monate	127	116	103	70	57	53		
	3,61	4,04	0,29	2,71	2,96	0,43		
	(3,25)	(3,20)	(-0,33;0,91)	(2,91)	(3,09)	(-0,42;1,29)	-0,05	
			0,09			0,14	(-0,38;0,29)	
			0,3519			0,3144	0,7887	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0799
Ja	71	63	54	46	34	33		
	3,61	4,19	0,30	2,98	4,00	1,67		
	(3,26)	(3,43)	(-0,52;1,11)	(3,02)	(3,53)	(0,76;2,58)	-0,43	
			0,09			0,53	(-0,82;-0,04	
			0,4676			0,0008	0,0311	
Nein	124	105	95	55	48	43		
	3,45	4,02	0,55	2,60	2,88	0,28		
	(3,31)	(3,20)	(-0,15;1,24)	(3,04)	(3,14)	(-0,82;1,38)	0,08	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,17			0,09	(-0,31;0,47)	
			0,1225			0,6120	0,6749	
RAS Mutationsstatus								
								0,9415
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	5,45	5,09	0,44	3,50	2,00	2,00		
	(3,17)	(3,45)	(-0,95;1,84)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,46	
			0,13			0,59	(-1,77;0,84)	
			0,4825			n. b.	0,4386	
Negativ	45	43	37	14	15	14		
	3,11	3,95	0,89	2,79	4,07	1,21		
	(2,96)	(3,22)	(-0,08;1,86)	(3,33)	(3,51)	(-0,54;2,97)	-0,11	
			0,29			0,40	(-0,71;0,50)	
			0,0708			0,1593	0,7290	
Unbekannt	139	114	103	85	66	61		
	3,48	4,04	0,30	2,75	3,20	0,79		
	(3,36)	(3,29)	(-0,38;0,98)	(2,98)	(3,32)	(-0,06;1,64)	-0,15	
			0,09			0,24	(-0,49;0,19)	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,3815			0,0693	0,3804	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,7851
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	4,88	4,38	0,67	3,50	2,00	2,00		
	(3,23)	(3,70)	(-0,91;2,25)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)	-0,38	
			0,19			0,57	(-1,58;0,82)	
			0,3276			n. b.	0,4496	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	3,16	4,33	1,31	1,88	3,63	1,75		
	(2,71)	(3,43)	(-0,26;2,89)	(2,64)	(3,62)	(0,43;3,07)	-0,16	
			0,49			0,65	(-1,03;0,70)	
			0,0964			0,0166	0,7015	
Neg-Unb	3 6,00 (1,73)	3 7,67 (4,04)	3 1,67 (-12,7;16,01) n. b. 0,6667	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=195)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q22.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

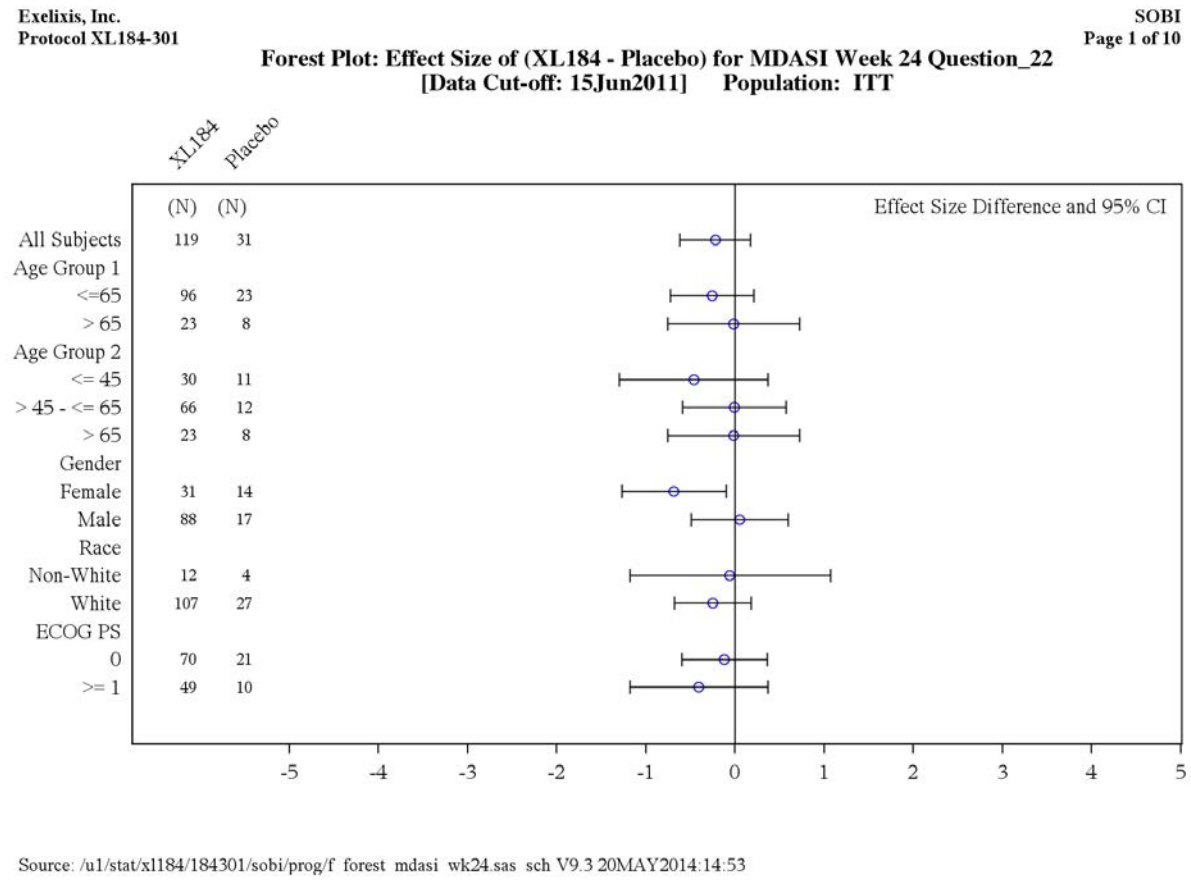


Abbildung 4-235: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

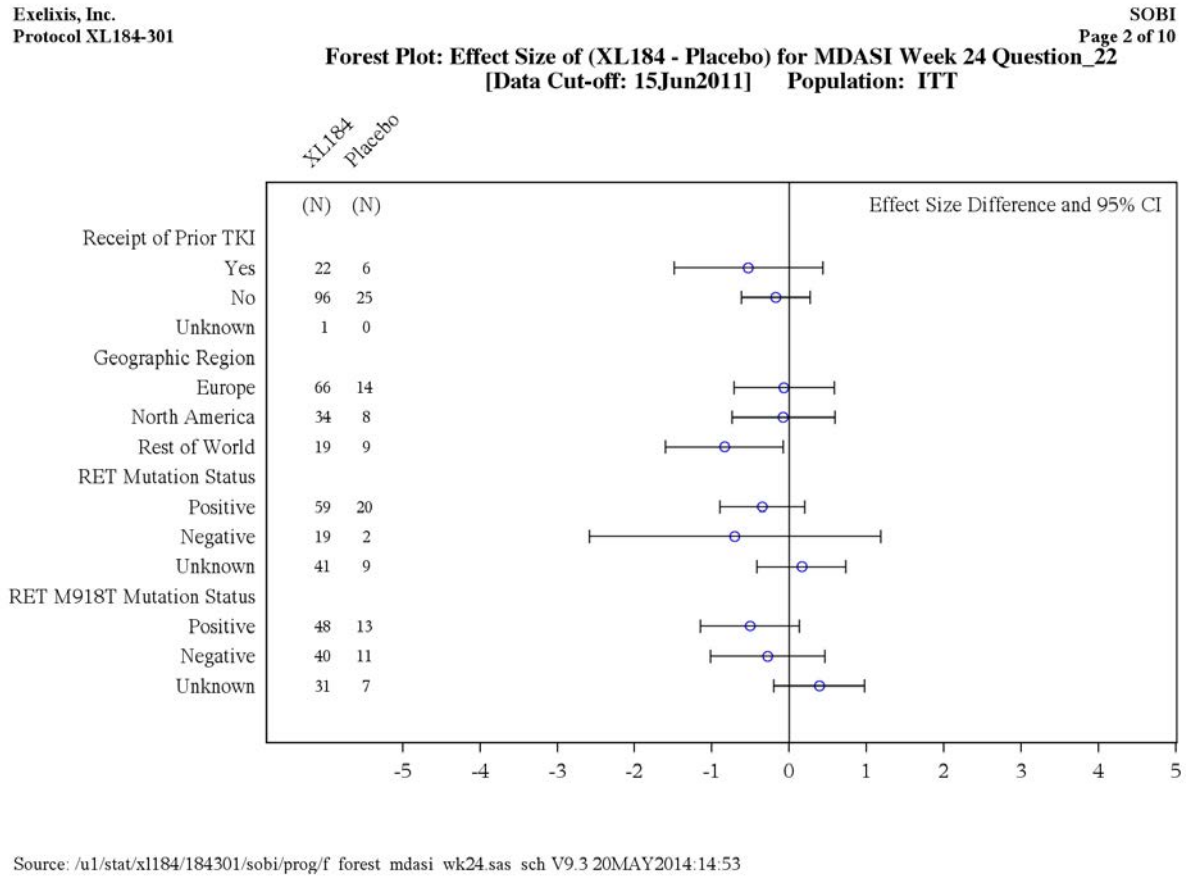


Abbildung 4-236: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

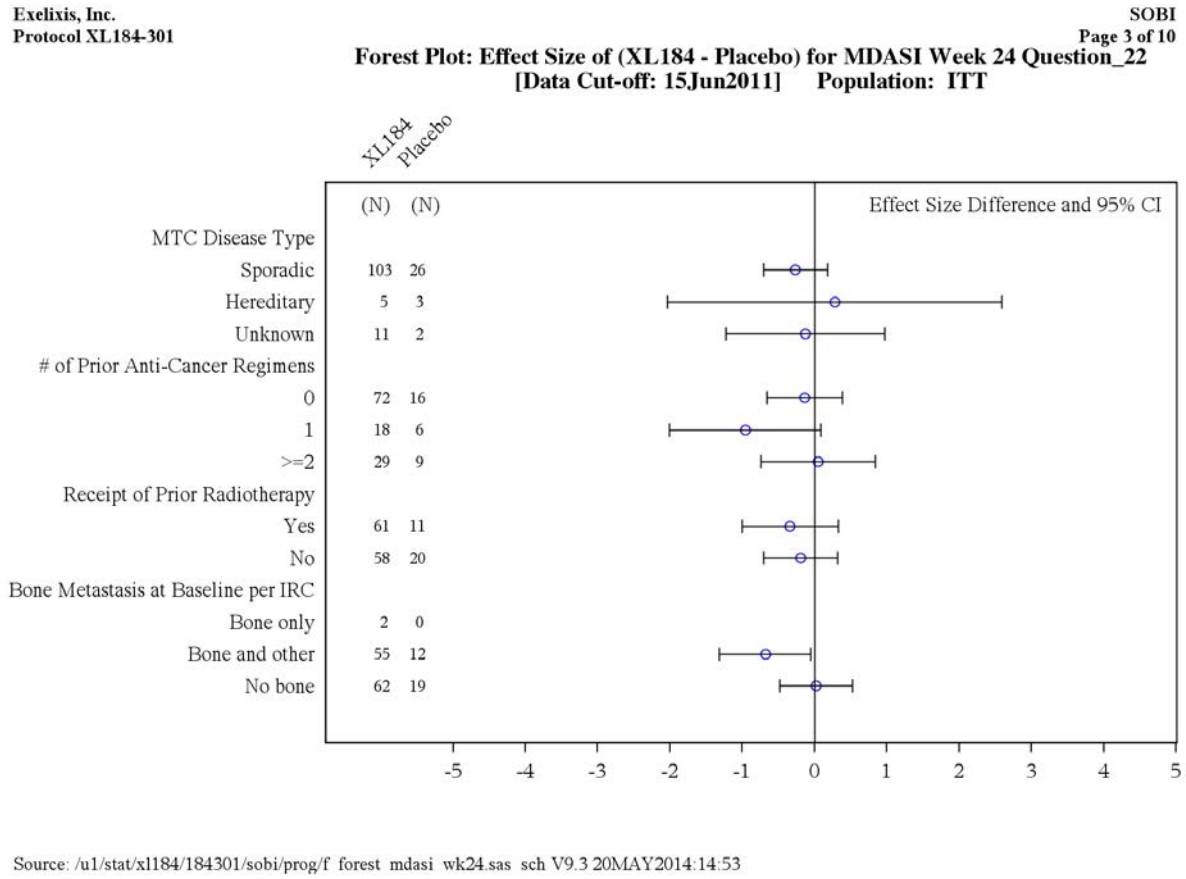


Abbildung 4-237: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

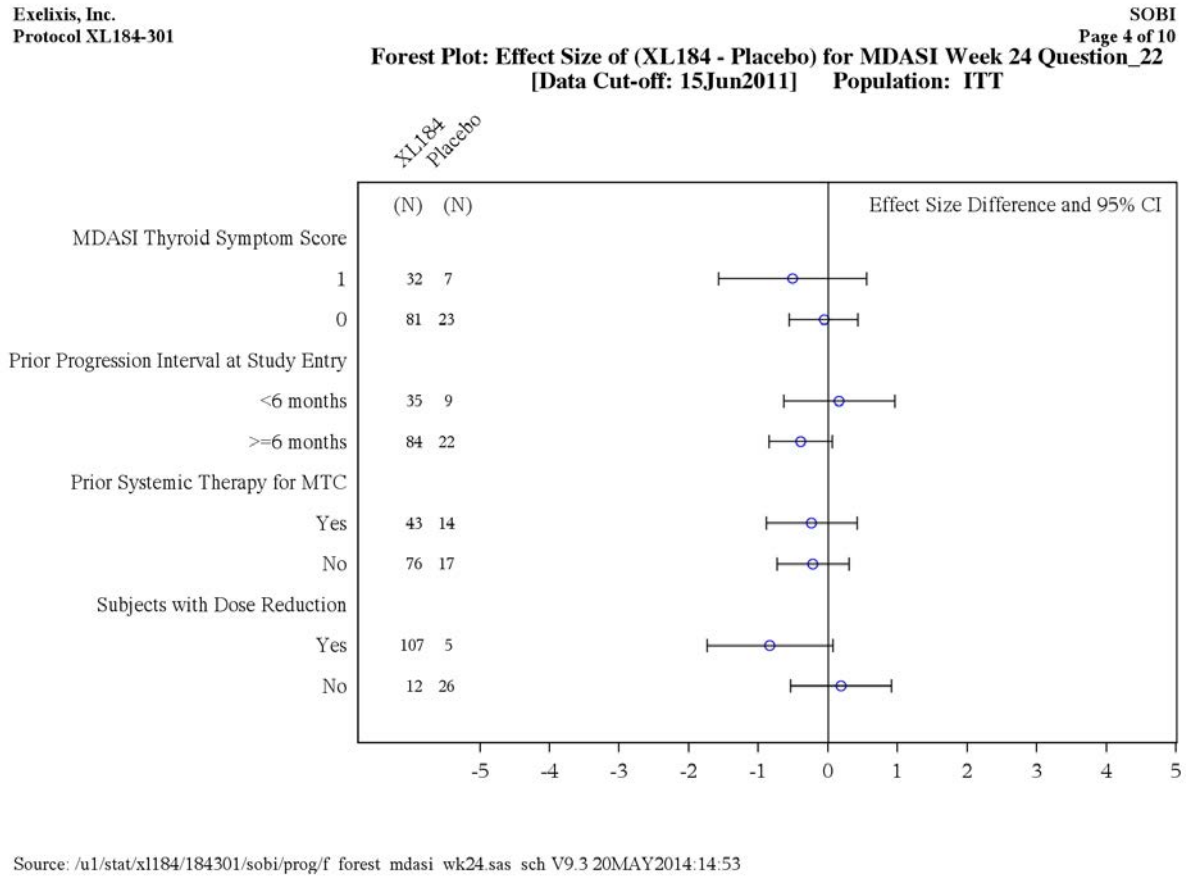


Abbildung 4-238: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

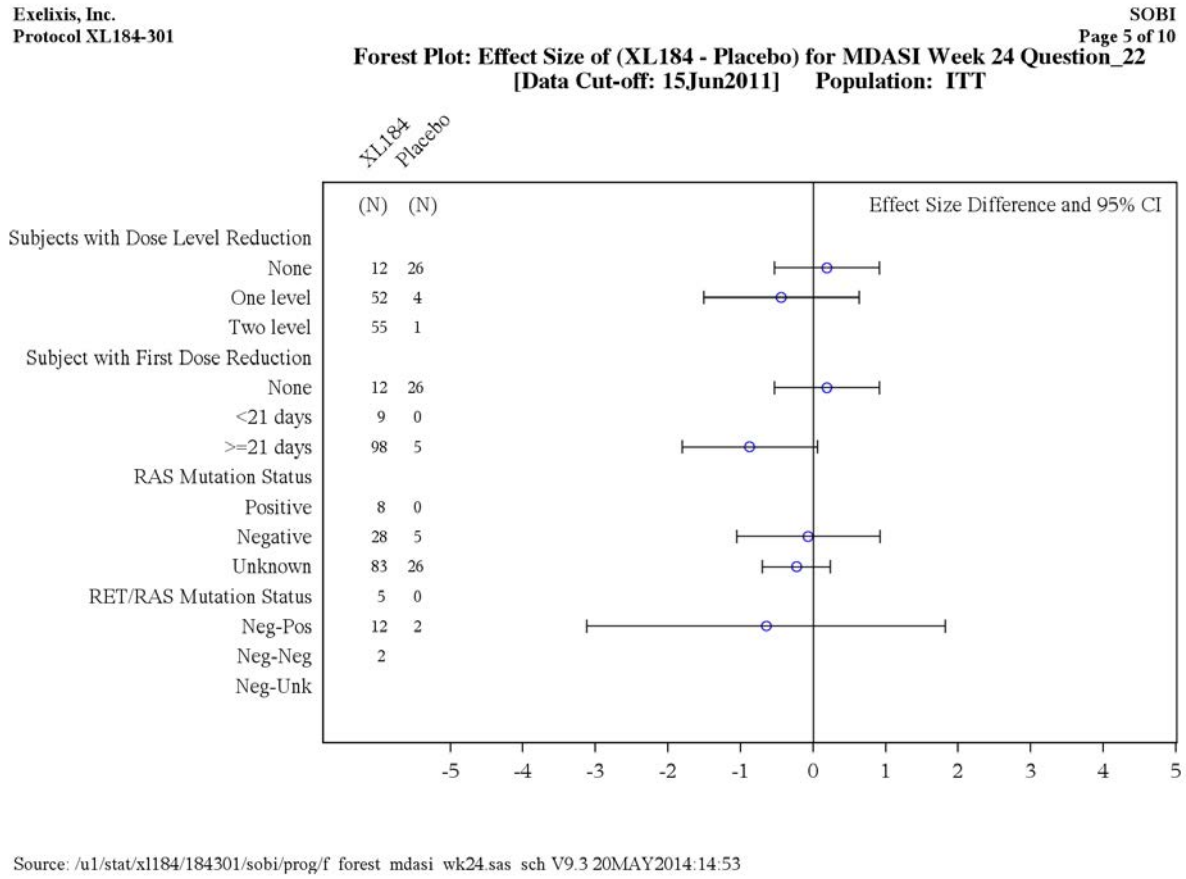


Abbildung 4-239: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24

Quelle: f8.1_q22_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-355: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	195	134	119	101	33	31		
	3,51	3,50	0,51	2,77	3,18	1,23		
	(3,28)	(3,07)	(-0,04; 1,07)	(3,02)	(3,51)	(-0,13; 2,58)	-0,22	
			0,16			0,38	(-0,62; 0,17)	
			0,0698			0,0739	0,2698	
Altersgruppe 1								
								0,6077
<= 65	156	107	96	80	24	23		
	3,69	3,64	0,29	2,93	3,17	1,13		
	(3,31)	(3,07)	(-0,34; 0,93)	(2,99)	(3,58)	(-0,54; 2,80)	-0,26	
			0,09			0,35	(-0,73; 0,21)	
			0,3649			0,1734	0,2736	
> 65	39	27	23	21	9	8		
	2,77	2,93	1,43	2,19	3,22	1,50		
	(3,12)	(3,06)	(0,34; 2,53)	(3,16)	(3,53)	(-1,33; 4,33)	-0,02	
			0,46			0,48	(-0,76; 0,72)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0127			0,2498	0,9546	
Altersgruppe 2								
								0,5494
<=45	49	34	30	30	12	11		
	3,63	4,03	0,63	3,13	3,42	2,18		
	(3,39)	(2,90)	(-0,77; 2,03)	(3,25)	(4,06)	(-0,71; 5,08)	-0,46	
			0,19			0,65	(-1,30; 0,37)	
			0,3621			0,1240	0,2666	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	3,72	3,47	0,14	2,80	2,92	0,17		
	(3,28)	(3,15)	(-0,56; 0,83)	(2,85)	(3,20)	(-1,91; 2,24)	-0,01	
			0,04			0,05	(-0,59; 0,57)	
			0,6976			0,8631	0,9736	
> 65	39	27	23	21	9	8		
	2,77	2,93	1,43	2,19	3,22	1,50		
	(3,12)	(3,06)	(0,34; 2,53)	(3,16)	(3,53)	(-1,33; 4,33)	-0,02	
			0,46			0,48	(-0,76; 0,72)	
			0,0127			0,2498	0,9546	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,0702
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	3,86	3,13	-0,32	2,91	4,07	1,93		
	(3,30)	(3,01)	(-1,25; 0,61)	(3,26)	(4,18)	(-0,24; 4,09)	-0,69	
			-0,10			0,59	(-1,27; -0,10	
			0,4841			0,0766	0,0226	
Männer	138	96	88	66	19	17		
	3,36	3,65	0,81	2,70	2,53	0,65		
	(3,28)	(3,10)	(0,13; 1,48)	(2,91)	(2,87)	(-1,22; 2,52)	0,05	
			0,26			0,20	(-0,49; 0,59)	
			0,0195			0,4741	0,8534	
Ethnie								
								0,7415
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,00	2,00	-0,17	2,91	2,20	0,00		
	(3,18)	(2,00)	(-2,04; 1,71)	(2,63)	(2,95)	(-2,60; 2,60)	-0,06	
			-0,06			0,00	(-1,18; 1,07)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,8484			1,0000	0,9170	
Kaukasisch	174	121	107	90	28	27		
	3,57	3,66	0,59	2,76	3,36	1,41		
	(3,30)	(3,13)	(0,00; 1,18)	(3,08)	(3,62)	(-0,13; 2,94)	-0,25	
			0,18			0,44	(-0,68; 0,18)	
			0,0500			0,0711	0,2440	
ECOG-PS								
								0,4982
0	113	77	70	53	21	21		
	3,12	3,31	0,73	1,58	2,05	1,10		
	(3,28)	(3,02)	(0,08; 1,38)	(2,42)	(2,80)	(-0,58; 2,77)	-0,12	
			0,24			0,36	(-0,60; 0,36)	
			0,0278			0,1885	0,6198	
>1	82	57	49	48	12	10		
	4,05	3,75	0,20	4,08	5,17	1,50		
	(3,23)	(3,14)	(-0,80; 1,21)	(3,10)	(3,86)	(-1,27; 4,27)	-0,41	
			0,06			0,47	(-1,18; 0,37)	
			0,6845			0,2509	0,2979	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,5309
Ja	36	28	22	24	6	6		
	3,28	3,64	-0,09	2,50	2,33	1,50		
	(3,01)	(3,00)	(-1,29; 1,11)	(2,98)	(3,88)	(-2,89; 5,89)	-0,53	
			-0,03			0,50	(-1,49; 0,43)	
			0,8763			0,4200	0,2672	
Nein	156	105	96	76	27	25		
	3,51	3,44	0,59	2,83	3,37	1,16		
	(3,31)	(3,11)	(-0,03; 1,22)	(3,06)	(3,48)	(-0,35; 2,67)	-0,18	
			0,18			0,36	(-0,62; 0,27)	
			0,0631			0,1249	0,4341	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,00	6,00	6,00	5,00				
	(5,29)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,2335
Europa	113	73	66	55	15	14		
	3,48	3,97	0,85	3,33	2,93	1,07		
	(3,14)	(3,12)	(0,05; 1,65)	(3,14)	(3,24)	(-1,47; 3,61)	-0,07	
			0,27			0,34	(-0,72; 0,58)	
			0,0385			0,3781	0,8281	
Nordamerika	56	42	34	31	9	8		
	3,48	3,45	0,76	1,16	1,00	1,00		
	(3,62)	(3,17)	(-0,16; 1,69)	(1,85)	(2,12)	(-0,95; 2,95)	-0,08	
			0,25			0,32	(-0,74; 0,59)	
			0,1022			0,2641	0,8189	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	3,69	1,79	-1,11	4,07	5,78	1,67		
	(3,26)	(1,93)	(-2,34; 0,13)	(3,35)	(3,67)	(-1,26; 4,59)	-0,84	
			-0,34			0,51	(-1,60; -0,08	
			0,0759			0,2256	0,0308	
RET-Mutationsstatus								
								0,4383

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	67	59	58	21	20		
	3,67	3,69	0,61	2,88	3,24	1,75		
	(3,41)	(3,01)	(-0,25; 1,47)	(3,05)	(3,35)	(-0,13; 3,63)	-0,35	
			0,19			0,53	(-0,90; 0,20)	
			0,1597			0,0660	0,2097	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	3,90	4,30	0,95	2,20	5,00	3,00		
	(2,89)	(3,55)	(-0,73; 2,62)	(2,94)	(7,07)	(-35,1; 41,12)	-0,71	
			0,33			1,03	(-2,59; 1,18)	
			0,2497			0,5000	0,4420	
Unbekannt	68	44	41	33	10	9		
	3,10	2,80	0,17	2,76	2,70	-0,33		
	(3,27)	(2,81)	(-0,61; 0,96)	(3,07)	(3,53)	(-2,26; 1,59)	0,16	
			0,05			-0,10	(-0,42; 0,73)	
			0,6629			0,6996	0,5850	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,2180
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	3,35	3,91	1,19	2,59	3,71	2,77		
	(3,26)	(2,93)	(0,31; 2,06)	(2,81)	(3,77)	(0,48; 5,06)	-0,51	
			0,38			0,89	(-1,15; 0,13)	
			0,0088			0,0218	0,1173	
Negativ	67	45	40	30	12	11		
	3,97	3,58	-0,20	2,63	2,83	0,73		
	(3,31)	(3,30)	(-1,32; 0,92)	(3,25)	(3,88)	(-1,88; 3,33)	-0,28	
			-0,06			0,22	(-1,02; 0,46)	
			0,7194			0,5476	0,4499	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	3,15	2,81	0,39	3,17	2,71	-0,86		
	(3,27)	(2,94)	(-0,45; 1,23)	(3,13)	(2,50)	(-2,58; 0,87)	0,39	
			0,12			-0,27	(-0,20; 0,97)	
			0,3542			0,2695	0,1898	
MTC-Form								
								0,7714
Sporadisch	170	115	103	84	28	26		
	3,38	3,29	0,51	2,83	3,57	1,35		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,20)	(3,03)	(-0,07; 1,10)	(3,01)	(3,68)	(-0,28; 2,97)	-0,27	
			0,16			0,43	(-0,71; 0,18)	
			0,0837			0,1001	0,2413	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	4,10	5,29	1,60	1,88	1,00	0,67		
	(3,96)	(3,40)	(-5,06; 8,26)	(2,47)	(1,00)	(-0,77; 2,10)	0,28	
			0,47			0,20	(-2,04; 2,59)	
			0,5415			0,1835	0,7810	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	4,60	4,50	0,00	3,00	1,00	0,50		
	(3,78)	(2,97)	(-1,73; 1,73)	(3,77)	(0,00)	(-5,85; 6,85)	-0,13	
			0,00			0,13	(-1,23; 0,97)	
			1,0000			0,5000	0,7963	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,2586
0	116	80	72	53	18	16		
	3,34	3,36	0,56	2,49	3,06	1,00		
	(3,24)	(2,90)	(-0,10; 1,22)	(3,04)	(3,26)	(-1,10; 3,10)	-0,14	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,17			0,31	(-0,66; 0,38)	
			0,0976			0,3272	0,5980	
1	32	21	18	18	6	6		
	3,41	2,48	-0,89	2,89	3,67	2,00		
	(3,17)	(2,50)	(-2,41; 0,64)	(2,70)	(4,93)	(-1,93; 5,93)	-0,96	
			-0,30			0,66	(-2,01; 0,09)	
			0,2354			0,2474	0,0711	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	3,98	4,48	1,28	3,20	3,11	1,11		
	(3,47)	(3,56)	(-0,03; 2,58)	(3,21)	(3,37)	(-1,59; 3,81)	0,05	
			0,38			0,33	(-0,74; 0,84)	
			0,0551			0,3708	0,9011	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,7148
Ja	98	68	61	47	13	11		
	3,47	3,57	0,72	3,23	3,08	1,82		
	(3,26)	(3,43)	(-0,10; 1,54)	(3,29)	(3,66)	(-0,85; 4,49)	-0,34	
			0,22			0,56	(-1,00; 0,33)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0829			0,1598	0,3161	
Nein	97	66	58	54	20	20		
	3,55	3,42	0,29	2,37	3,25	0,90		
	(3,32)	(2,67)	(-0,47; 1,06)	(2,74)	(3,51)	(-0,78; 2,58)	-0,19	
			0,09			0,29	(-0,71; 0,32)	
			0,4468			0,2752	0,4518	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,0746
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,00	6,00	3,00	3,00				
	(4,24)	(2,83)	(-9,71; 15,71)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2048			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	3,69	3,44	0,93	2,87	3,92	3,17		
	(3,34)	(3,20)	(0,09; 1,76)	(3,12)	(4,23)	(0,67; 5,66)	-0,68	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,28			0,97	(-1,32; -0,05	
			0,0303			0,0175	0,0341	
Keine Knochenmetastasen	94	70	62	54	20	19		
	3,35	3,49	0,06	2,69	2,70	0,00		
	(3,24)	(2,97)	(-0,70; 0,83)	(3,00)	(2,98)	(-1,45; 1,45)	0,02	
			0,02			0,00	(-0,48; 0,52)	
			0,8662			1,0000	0,9350	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,3524
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	6,02	4,75	-0,53	6,10	5,71	1,00		
	(3,04)	(3,02)	(-1,85; 0,78)	(2,91)	(2,98)	(-3,10; 5,10)	-0,51	
			-0,18			0,33	(-1,57; 0,55)	
			0,4160			0,5726	0,3385	
Niedrig	126	81	81	78	23	23		
	2,38	3,04	0,96	1,82	2,39	1,13		
	(2,74)	(2,76)	(0,42; 1,51)	(2,37)	(3,13)	(-0,40; 2,66)	-0,06	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,37			0,43	(-0,56; 0,43)	
			0,0007			0,1392	0,7958	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2124
<6 Monate	66	39	35	30	10	9		
	3,38	3,74	1,31	3,00	3,80	0,78		
	(3,37)	(3,23)	(0,09; 2,54)	(3,32)	(2,66)	(-1,91; 3,46)	0,16	
			0,39			0,23	(-0,64; 0,96)	
			0,0357			0,5228	0,6874	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	3,61	3,40	0,18	2,71	2,91	1,41		
	(3,25)	(3,01)	(-0,42; 0,78)	(2,91)	(3,85)	(-0,29; 3,11)	-0,39	
			0,06			0,45	(-0,85; 0,06)	
			0,5573			0,0987	0,0917	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,9676
Ja	71	49	43	46	14	14		
	3,61	3,73	0,47	2,98	2,86	1,21		

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,26)	(3,25)	(-0,55; 1,48)	(3,02)	(3,57)	(-0,80; 3,23)	-0,24	
			0,15			0,38	(-0,89; 0,42)	
			0,3624			0,2156	0,4711	
Nein	124	85	76	55	19	17		
	3,45	3,36	0,54	2,60	3,42	1,24		
	(3,31)	(2,98)	(-0,13; 1,21)	(3,04)	(3,55)	(-0,79; 3,26)	-0,22	
			0,17			0,38	(-0,73; 0,30)	
			0,1118			0,2151	0,4091	
RAS Mutationsstatus								
								0,7507
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	5,45	4,60	0,13	3,50				
	(3,17)	(3,72)	(-1,63; 1,88)	(4,95)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,04			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,8711			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	3,11	3,50	0,39	2,79	3,80	0,60		
	(2,96)	(3,16)	(-0,78; 1,57)	(3,33)	(4,49)	(-3,29; 4,49)	-0,07	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,13			0,20	(-1,06; 0,92)	
			0,4992			0,6903	0,8896	
Unbekannt	139	92	83	85	28	26		
	3,48	3,38	0,59	2,75	3,07	1,35		
	(3,36)	(2,98)	(-0,10; 1,28)	(2,98)	(3,40)	(-0,20; 2,89)	-0,23	
			0,18			0,42	(-0,70; 0,23)	
			0,0928			0,0849	0,3147	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	4,88	4,14	1,00	3,50				
	(3,23)	(3,44)	(0,12; 1,88)	(4,95)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,29			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0341			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	3,16	4,43	1,25	1,88	5,00	3,00		
	(2,71)	(3,65)	(-1,28; 3,78)	(2,64)	(7,07)	(-35,1; 41,12)	-0,65	
			0,46			1,11	(-3,12; 1,82)	

	Cabozantinib (N=195)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,2999			0,5000	0,5776	
Neg-Unb	3	2	2					
	6,00	4,00	-1,00					
	(1,73)	(5,66)	(-51,8; 49,82)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,8440				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q22.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

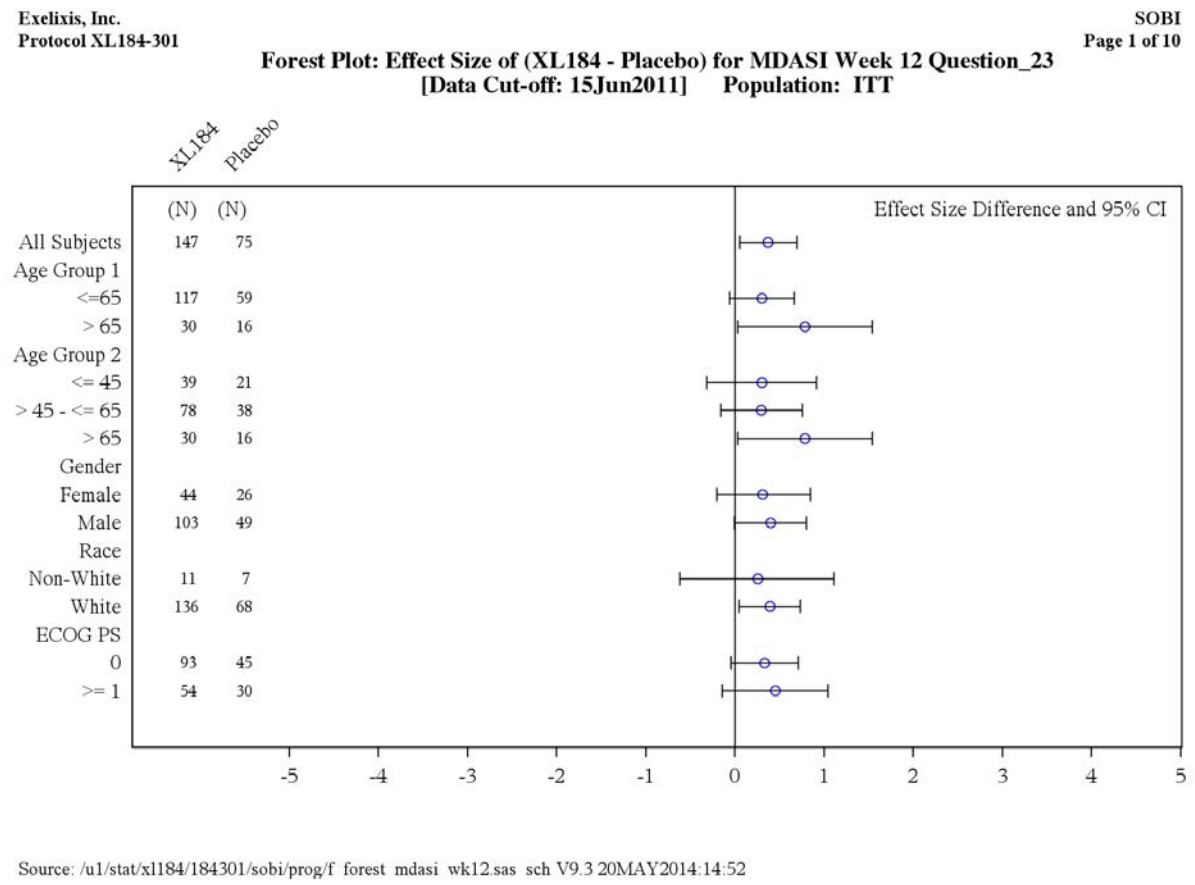


Abbildung 4-240: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

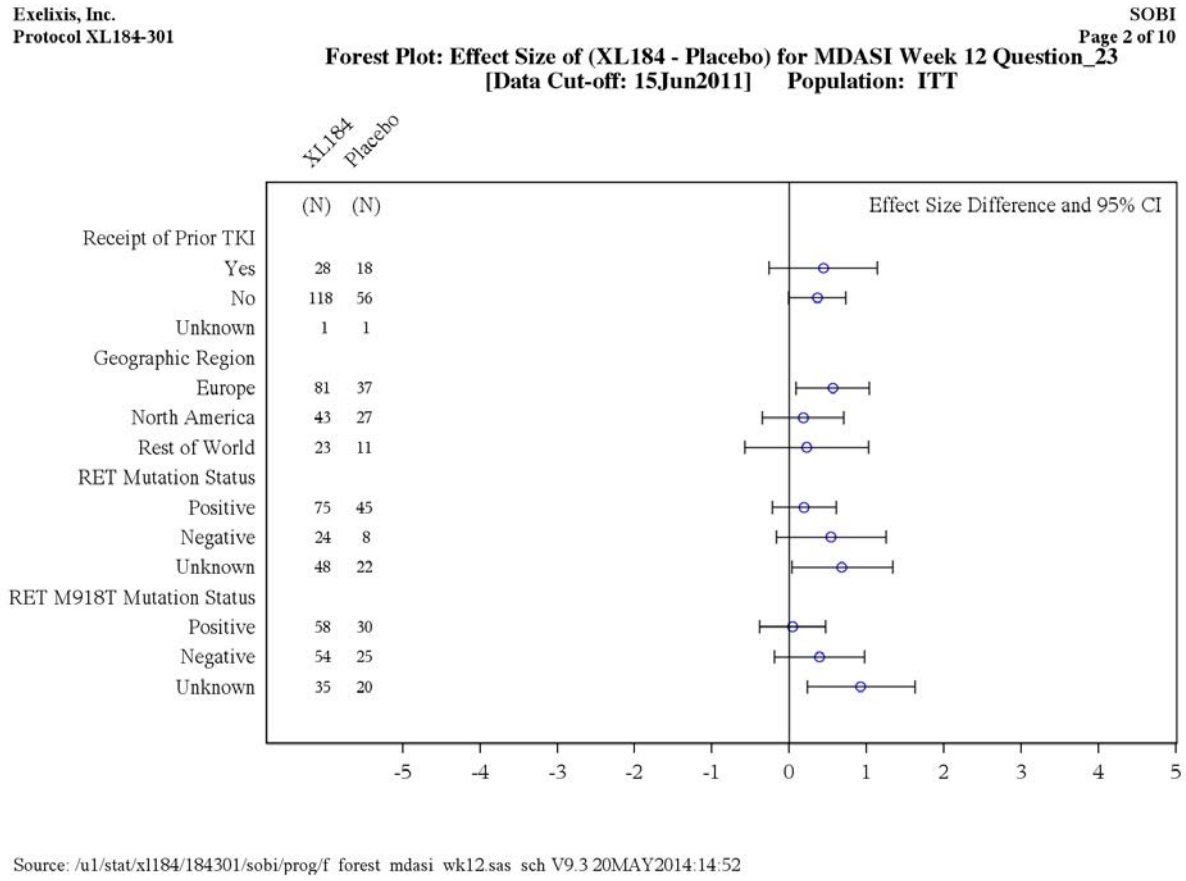


Abbildung 4-241: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

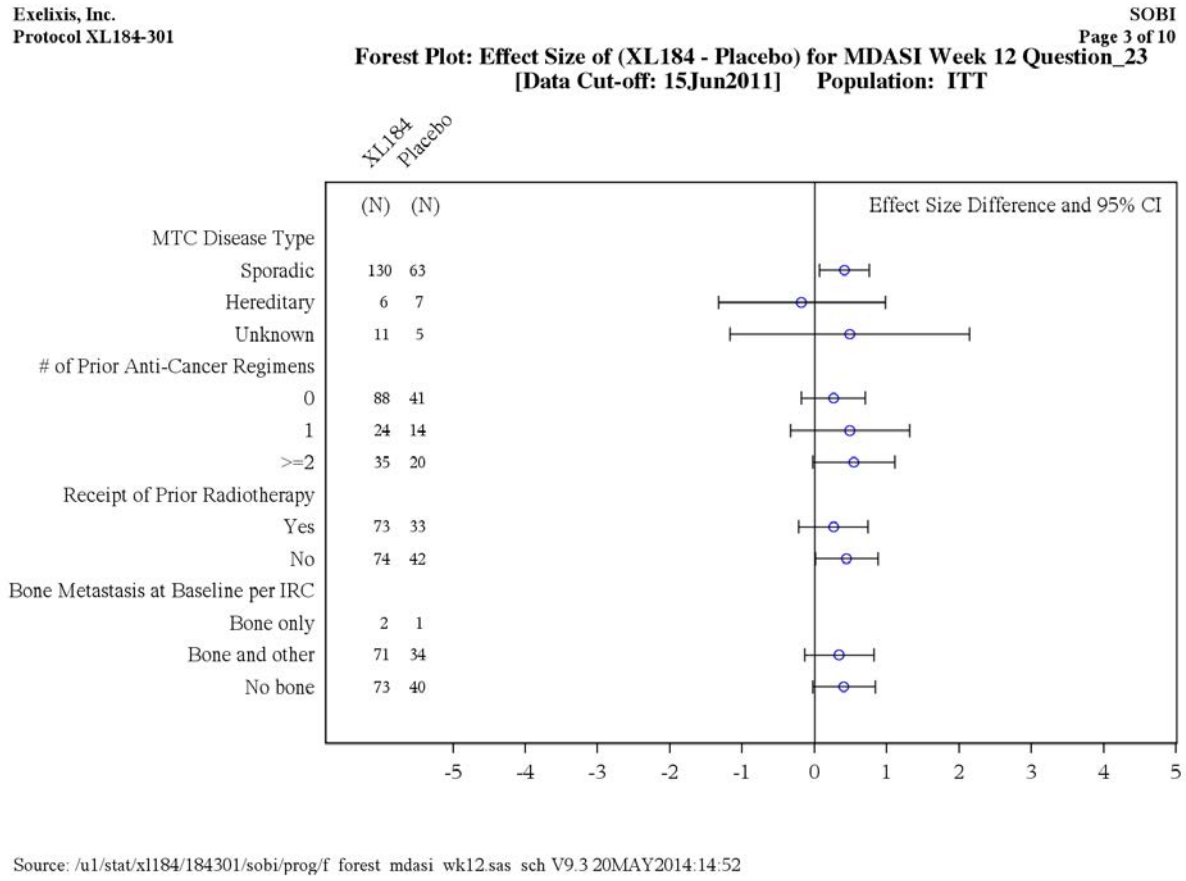


Abbildung 4-242: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

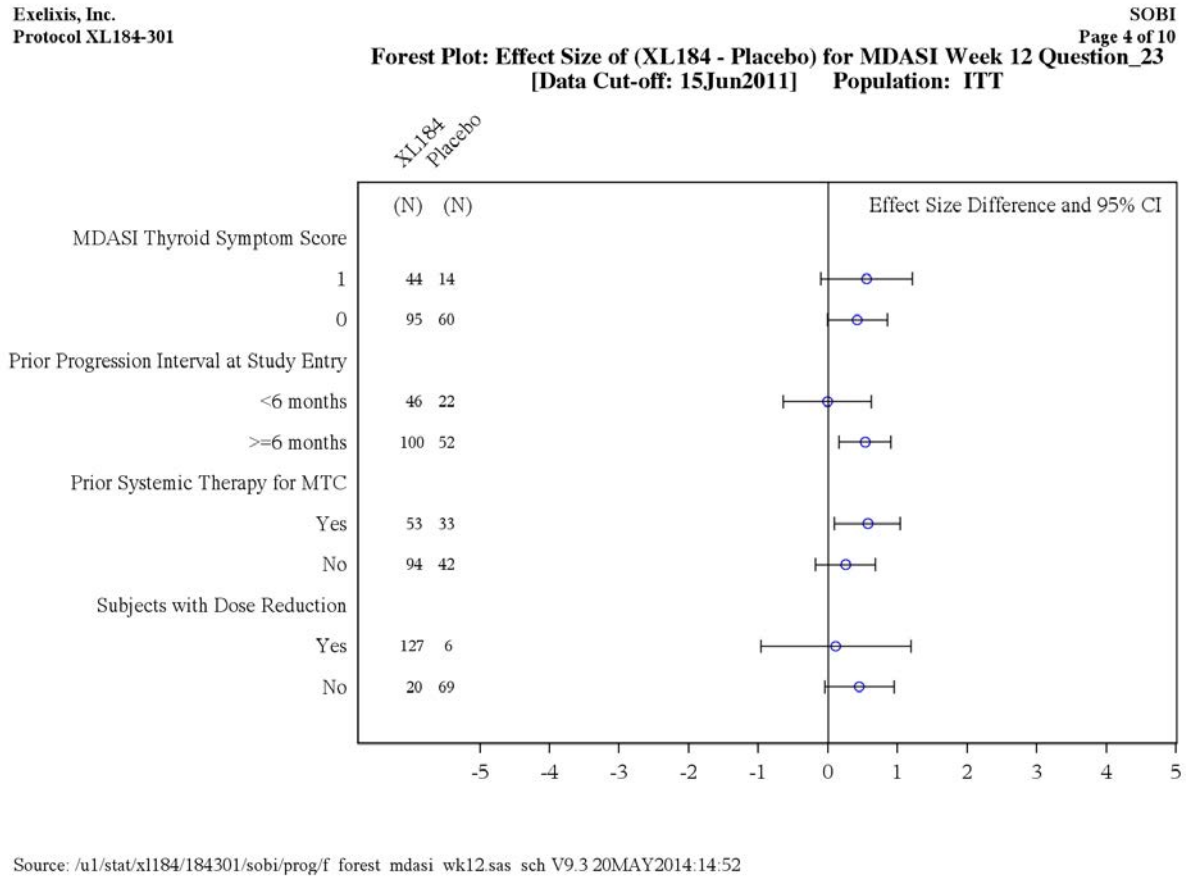


Abbildung 4-243: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

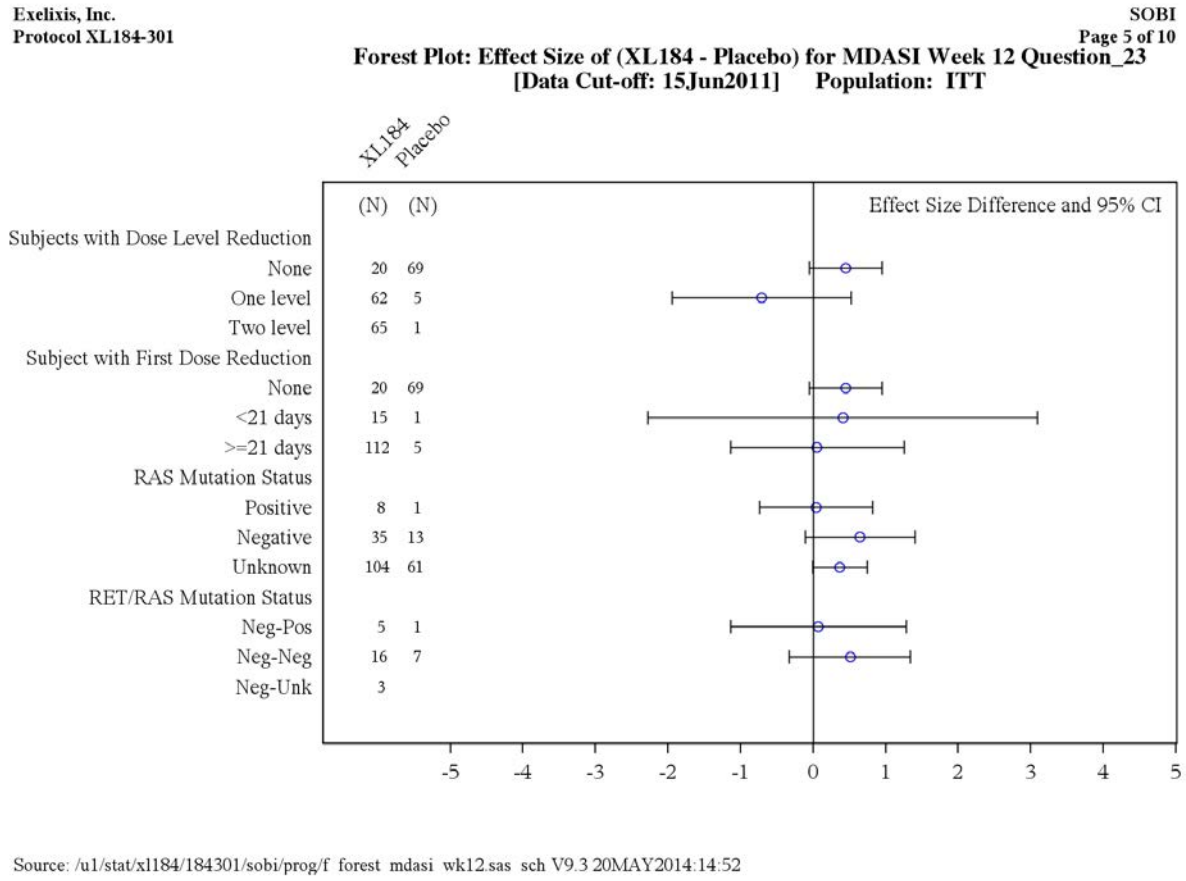


Abbildung 4-244: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-356: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	165	147	101	81	75		
	1,87	2,87	0,98	2,05	2,15	0,00		
	(2,52)	(3,14)	(0,48;1,47)	(2,84)	(2,71)	(-0,67;0,67)	0,37	
			0,37			0,00	(0,05;0,69)	
			0,0001			1,0000	0,0222	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,4431
≤ 65	156	129	117	80	62	59		
	2,09	2,99	0,88	2,25	2,32	0,07		
	(2,64)	(3,20)	(0,30;1,46)	(2,89)	(2,86)	(-0,73;0,86)	0,30	
			0,32			0,02	(-0,06;0,66)	
			0,0031			0,8653	0,1051	
> 65	40	36	30	21	19	16		
	1,00	2,44	1,37	1,29	1,58	-0,25		
	(1,75)	(2,93)	(0,42;2,31)	(2,55)	(2,12)	(-1,52;1,02)	0,78	
			0,66			-0,12	(0,03;1,54)	
			0,0060			0,6804	0,0407	
Altersgruppe 2								
								0,7445
≤45	49	43	39	30	23	21		
	2,10	2,95	0,77	2,23	2,30	-0,05		
	(2,52)	(3,05)	(-0,26;1,80)	(3,09)	(2,82)	(-1,42;1,32)	0,30	
			0,28			-0,02	(-0,32;0,91)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1375			0,9429	0,3363	
45 - 65	107	86	78	50	39	38		
	2,08	3,01	0,94	2,26	2,33	0,13		
	(2,71)	(3,29)	(0,22;1,65)	(2,79)	(2,91)	(-0,89;1,16)	0,29	
			0,34			0,05	(-0,16;0,75)	
			0,0110			0,7964	0,2002	
> 65	40	36	30	21	19	16		
	1,00	2,44	1,37	1,29	1,58	-0,25		
	(1,75)	(2,93)	(0,42;2,31)	(2,55)	(2,12)	(-1,52;1,02)	0,78	
			0,66			-0,12	(0,03;1,54)	
			0,0060			0,6804	0,0407	
Geschlecht								
								0,8506
Frauen	57	52	44	35	28	26		
	2,00	2,88	0,82	1,60	1,54	-0,04		
	(2,86)	(3,03)	(-0,09;1,73)	(2,48)	(2,50)	(-1,13;1,05)	0,31	
			0,30			-0,01	(-0,21;0,84)	
			0,0773			0,9425	0,2348	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	113	103	66	53	49		
	1,81	2,87	1,05	2,29	2,47	0,02		
	(2,38)	(3,21)	(0,45;1,65)	(3,00)	(2,78)	(-0,86;0,90)	0,40	
			0,40			0,01	(-0,01;0,80)	
			0,0008			0,9629	0,0548	
Ethnie								
								0,8580
Nicht kaukasisch	21	12	11	11	8	7		
	2,95	3,33	0,73	2,55	3,63	0,00		
	(3,02)	(3,34)	(-1,13;2,58)	(2,84)	(3,25)	(-1,85;1,85)	0,25	
			0,25			0,00	(-0,62;1,11)	
			0,4027			1,0000	0,5562	
Kaukasisch	175	153	136	90	73	68		
	1,74	2,84	1,00	1,99	1,99	0,00		
	(2,43)	(3,13)	(0,48;1,52)	(2,85)	(2,62)	(-0,73;0,73)	0,39	
			0,39			0,00	(0,04;0,73)	
			0,0002			1,0000	0,0282	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,7948
0	113	100	93	53	48	45		
	1,87	2,84	0,96	1,40	1,65	0,07		
	(2,75)	(3,11)	(0,37;1,54)	(2,55)	(2,60)	(-0,77;0,91)	0,33	
			0,36			0,02	(-0,05;0,71)	
			0,0016			0,8738	0,0848	
>=1	83	65	54	48	33	30		
	1,87	2,92	1,02	2,77	2,88	-0,10		
	(2,19)	(3,21)	(0,09;1,94)	(2,98)	(2,74)	(-1,27;1,07)	0,45	
			0,41			-0,04	(-0,15;1,04)	
			0,0313			0,8620	0,1397	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,9719
Ja	36	35	28	24	18	18		
	2,06	3,20	1,18	1,38	1,22	0,17		
	(2,33)	(3,09)	(0,13;2,23)	(2,22)	(2,26)	(-1,07;1,40)	0,44	
			0,52			0,07	(-0,26;1,14)	
			0,0293			0,7789	0,2082	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	128	118	76	62	56		
	1,77	2,74	0,92	2,26	2,42	-0,05		
	(2,54)	(3,12)	(0,35;1,49)	(3,00)	(2,80)	(-0,88;0,77)	0,36	
			0,34			-0,02	(-0,01;0,73)	
			0,0017			0,8970	0,0548	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	4,67	5,50	2,00	2,00	2,00	0,00		
	(3,06)	(6,36)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,6186
Europa	113	89	81	55	40	37		
	1,72	2,93	1,02	2,24	2,13	-0,35		
	(2,19)	(3,06)	(0,42;1,63)	(2,97)	(2,69)	(-1,50;0,80)	0,56	
			0,42			-0,14	(0,08;1,03)	
			0,0012			0,5385	0,0215	
Nordamerika	57	53	43	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,98	2,45	0,67	1,48	1,79	0,19		
	(2,94)	(3,09)	(-0,33;1,67)	(2,46)	(2,72)	(-0,80;1,17)	0,18	
			0,24			0,07	(-0,35;0,70)	
			0,1808			0,7013	0,5059	
Restliche Welt	26	23	23	15	12	11		
	2,27	3,61	1,39	2,53	3,08	0,73		
	(2,92)	(3,54)	(-0,19;2,98)	(3,07)	(2,75)	(-0,44;1,89)	0,22	
			0,47			0,24	(-0,58;1,02)	
			0,0823			0,1952	0,5741	
RET-Mutationsstatus								
								0,4808
Positiv	97	83	75	58	48	45		
	1,93	2,61	0,63	2,24	2,52	0,09		
	(2,63)	(2,81)	(-0,04;1,29)	(3,03)	(2,97)	(-0,93;1,11)	0,19	
			0,23			0,03	(-0,22;0,61)	
			0,0647			0,8617	0,3584	
Negativ	30	28	24	10	8	8		
	1,73	2,07	0,42	3,10	1,38	-1,00		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,43)	(2,80)	(-0,59;1,43)	(3,18)	(1,85)	(-2,41;0,41)	0,54	
			0,16			-0,38	(-0,17;1,25)	
			0,4027			0,1382	0,1334	
Unbekannt	69	54	48	33	25	22		
	1,84	3,69	1,81	1,39	1,68	0,18		
	(2,44)	(3,63)	(0,82;2,80)	(2,26)	(2,32)	(-0,73;1,10)	0,68	
			0,76			0,08	(0,03;1,34)	
			0,0006			0,6833	0,0419	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,1086
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	1,93	2,51	0,41	2,07	2,55	0,30		
	(2,75)	(2,51)	(-0,25;1,08)	(2,76)	(3,03)	(-0,77;1,37)	0,04	
			0,15			0,11	(-0,39;0,47)	
			0,2188			0,5725	0,8493	
Negativ	68	60	54	30	26	25		
	1,84	2,53	0,81	2,00	1,65	-0,20		
	(2,32)	(3,13)	(-0,01;1,64)	(3,14)	(2,31)	(-1,59;1,19)	0,39	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,31			-0,08	(-0,19;0,97)	
			0,0528			0,7698	0,1852	
Unbekannt	53	42	35	30	22	20		
	1,81	3,90	2,17	2,07	2,14	-0,20		
	(2,48)	(3,79)	(0,95;3,39)	(2,72)	(2,64)	(-1,32;0,92)	0,92	
			0,85			-0,08	(0,23;1,62)	
			0,0009			0,7132	0,0103	
MTC-Form								
								0,6359
Sporadisch	171	146	130	84	69	63		
	1,85	2,81	1,01	2,14	2,23	-0,08		
	(2,52)	(3,12)	(0,48;1,54)	(2,85)	(2,74)	(-0,83;0,67)	0,41	
			0,38			-0,03	(0,07;0,76)	
			0,0002			0,8330	0,0202	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	3,20	4,00	0,00	2,13	2,57	0,57		
	(3,16)	(4,00)	(-2,65;2,65)	(3,36)	(3,05)	(-2,63;3,77)	-0,18	
			0,00			0,18	(-1,33;0,98)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,0000			0,6772	0,7443	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	1,20	3,00	1,18	1,11	0,40	0,20		
	(1,82)	(3,05)	(-1,06;3,43)	(2,32)	(0,89)	(-1,16;1,56)	0,49	
			0,59			0,10	(-1,17;2,14)	
			0,2679			0,7040	0,5381	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,7222
0	117	96	88	53	46	41		
	1,78	2,53	0,81	1,98	2,30	0,12		
	(2,52)	(2,96)	(0,16;1,45)	(2,89)	(2,74)	(-0,87;1,11)	0,26	
			0,31			0,05	(-0,18;0,70)	
			0,0148			0,8044	0,2405	
1	32	28	24	18	14	14		
	1,91	2,86	0,79	2,00	1,79	-0,57		
	(2,66)	(3,00)	(-0,59;2,18)	(2,99)	(2,49)	(-2,54;1,40)	0,49	
			0,28			-0,21	(-0,33;1,31)	
			0,2496			0,5419	0,2316	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	41	35	30	21	20		
	2,06	3,68	1,54	2,20	2,05	0,15		
	(2,48)	(3,55)	(0,56;2,53)	(2,73)	(2,87)	(-0,80;1,10)	0,54	
			0,60			0,06	(-0,03;1,11)	
			0,0031			0,7451	0,0610	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,5182
Ja	98	81	73	47	37	33		
	1,68	2,65	1,08	1,89	2,32	0,42		
	(2,41)	(3,04)	(0,40;1,76)	(2,78)	(2,59)	(-0,57;1,42)	0,26	
			0,43			0,17	(-0,22;0,74)	
			0,0023			0,3935	0,2805	
Nein	98	84	74	54	44	42		
	2,05	3,08	0,88	2,19	2,00	-0,33		
	(2,63)	(3,24)	(0,15;1,61)	(2,91)	(2,82)	(-1,26;0,59)	0,44	
			0,32			-0,12	(0,01;0,88)	
			0,0195			0,4722	0,0452	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,6953
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	1,00	4,00	3,00	1,00	6,00	5,00		
	(1,41)	(1,41)	(3,00;3,00)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			<0,0001			n. b.	<,0001	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	79	71	46	38	34		
	1,68	2,42	0,85	2,02	2,00	-0,03		
	(2,41)	(3,17)	(0,13;1,56)	(2,87)	(2,61)	(-1,01;0,95)	0,34	
			0,33			-0,01	(-0,14;0,82)	
			0,0215			0,9517	0,1596	
Keine Knochenmetastasen	95	83	73	54	42	40		
	2,07	3,23	1,00	2,09	2,19	-0,10		
	(2,65)	(3,10)	(0,28;1,72)	(2,86)	(2,79)	(-1,05;0,85)	0,40	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,37			-0,04	(-0,03;0,84)	
			0,0069			0,8319	0,0680	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,4502
Hoch	57	44	44	21	14	14		
	3,51	4,39	0,91	3,95	3,00	-0,79		
	(3,01)	(3,46)	(-0,11;1,93)	(3,20)	(3,04)	(-2,45;0,88)	0,55	
			0,30			-0,26	(-0,10;1,21)	
			0,0792			0,3271	0,0949	
Niedrig	127	96	95	78	60	60		
	1,18	2,20	1,09	1,55	1,95	0,18		
	(1,90)	(2,80)	(0,52;1,67)	(2,55)	(2,67)	(-0,58;0,94)	0,42	
			0,51			0,08	(-0,01;0,85)	
			0,0003			0,6305	0,0555	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,1155
<6 Monate	67	51	46	30	24	22		
	1,73	2,65	0,83	1,83	2,79	0,86		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,50)	(2,88)	(-0,09;1,74)	(2,52)	(2,98)	(-0,48;2,21)	-0,01	
			0,33			0,34	(-0,65;0,62)	
			0,0761			0,1953	0,9625	
≥ 6 Monate	127	113	100	70	56	52		
	1,94	3,00	1,07	2,17	1,91	-0,37		
	(2,56)	(3,26)	(0,47;1,67)	(2,98)	(2,57)	(-1,16;0,43)	0,53	
			0,39			-0,13	(0,16;0,90)	
			0,0006			0,3583	0,0054	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,3378
Ja	71	62	53	46	34	33		
	1,90	3,19	1,34	2,15	2,00	-0,15		
	(2,48)	(3,23)	(0,54;2,14)	(2,84)	(2,71)	(-1,11;0,81)	0,57	
			0,51			-0,06	(0,09;1,04)	
			0,0015			0,7498	0,0199	
Nein	125	103	94	55	47	42		
	1,85	2,68	0,78	1,96	2,26	0,12		
	(2,55)	(3,08)	(0,14;1,41)	(2,85)	(2,73)	(-0,85;1,08)	0,25	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,29			0,04	(-0,18;0,68)	
			0,0172			0,8043	0,2553	
RAS Mutationsstatus								
								0,7617
Positiv	11	10	8	2	1	1		
	2,82	2,90	0,13	2,50	0,00	0,00		
	(3,16)	(2,96)	(-0,70;0,95)	(3,54)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,04	
			0,04			0,00	(-0,74;0,82)	
			0,7318			n. b.	0,9087	
Negativ	45	41	35	14	14	13		
	1,98	2,61	0,60	3,14	2,07	-1,08		
	(2,42)	(3,02)	(-0,41;1,61)	(3,16)	(2,37)	(-3,01;0,86)	0,64	
			0,23			-0,41	(-0,11;1,40)	
			0,2360			0,2484	0,0932	
Unbekannt	140	114	104	85	66	61		
	1,76	2,96	1,17	1,86	2,20	0,23		
	(2,50)	(3,22)	(0,56;1,79)	(2,77)	(2,80)	(-0,50;0,96)	0,36	
			0,45			0,09	(-0,01;0,74)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0003			0,5315	0,0569	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,6679
Neg-Pos	8	7	5	2	1	1		
	1,50	1,43	0,20	2,50	0,00	0,00		
	(2,62)	(1,99)	(-1,16;1,56)	(3,54)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,07	
			0,07			0,00	(-1,14;1,28)	
			0,7040			n. b.	0,8757	
Neg-Neg	19	18	16	8	7	7		
	2,11	2,39	0,25	3,25	1,57	-1,14		
	(2,49)	(3,13)	(-1,16;1,66)	(3,33)	(1,90)	(-2,78;0,50)	0,51	
			0,09			-0,42	(-0,33;1,34)	
			0,7108			0,1390	0,2195	
Neg-Unb	3 0,00 (0,00)	3 1,67 (2,89)	3 1,67 (-5,50;8,84) n. b. 0,4226	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q23.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

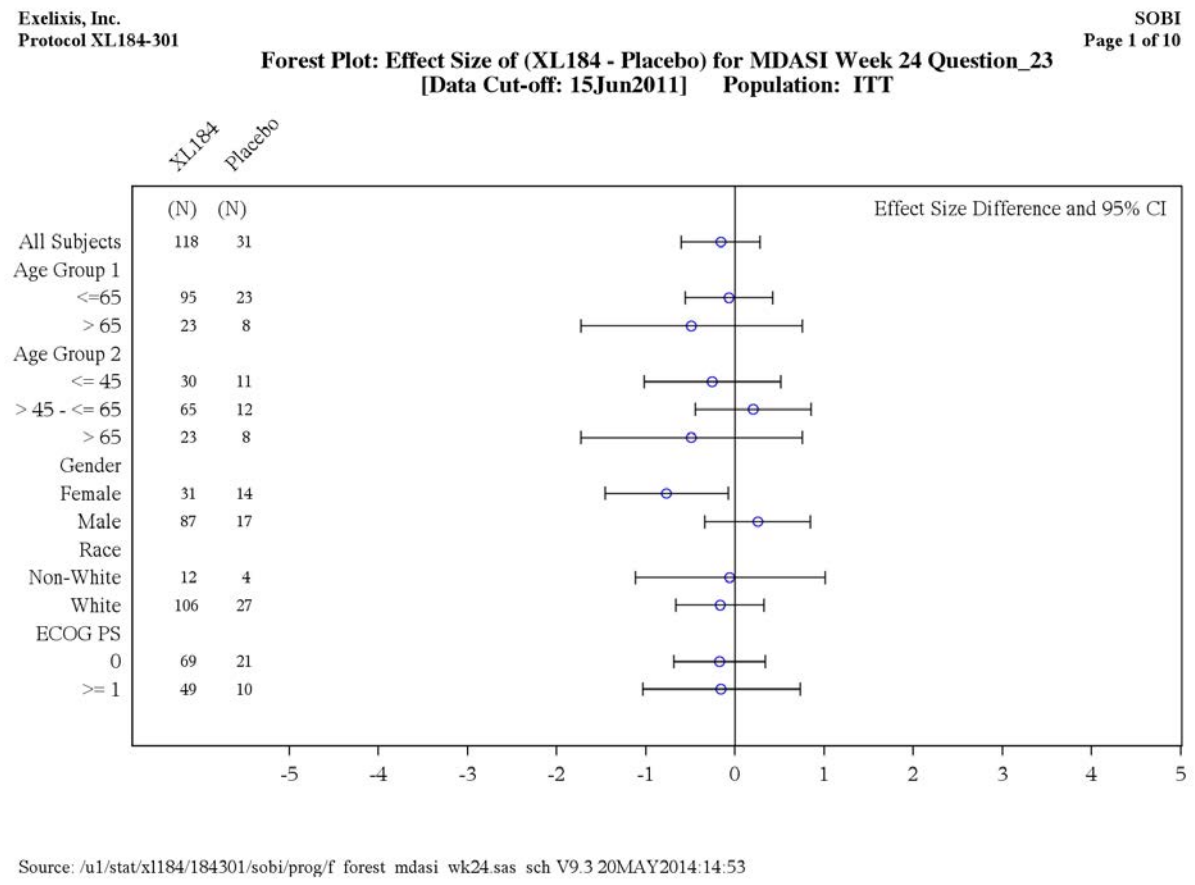


Abbildung 4-245: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

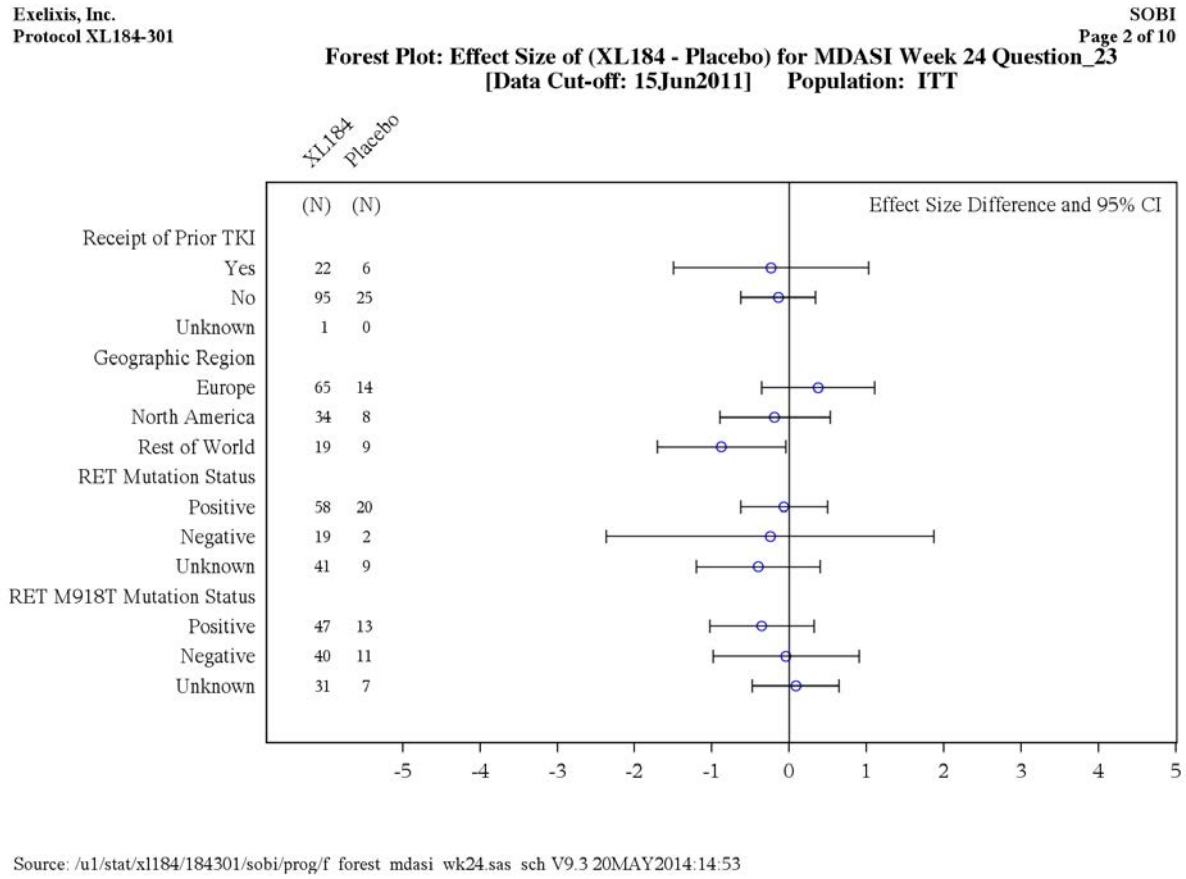


Abbildung 4-246: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

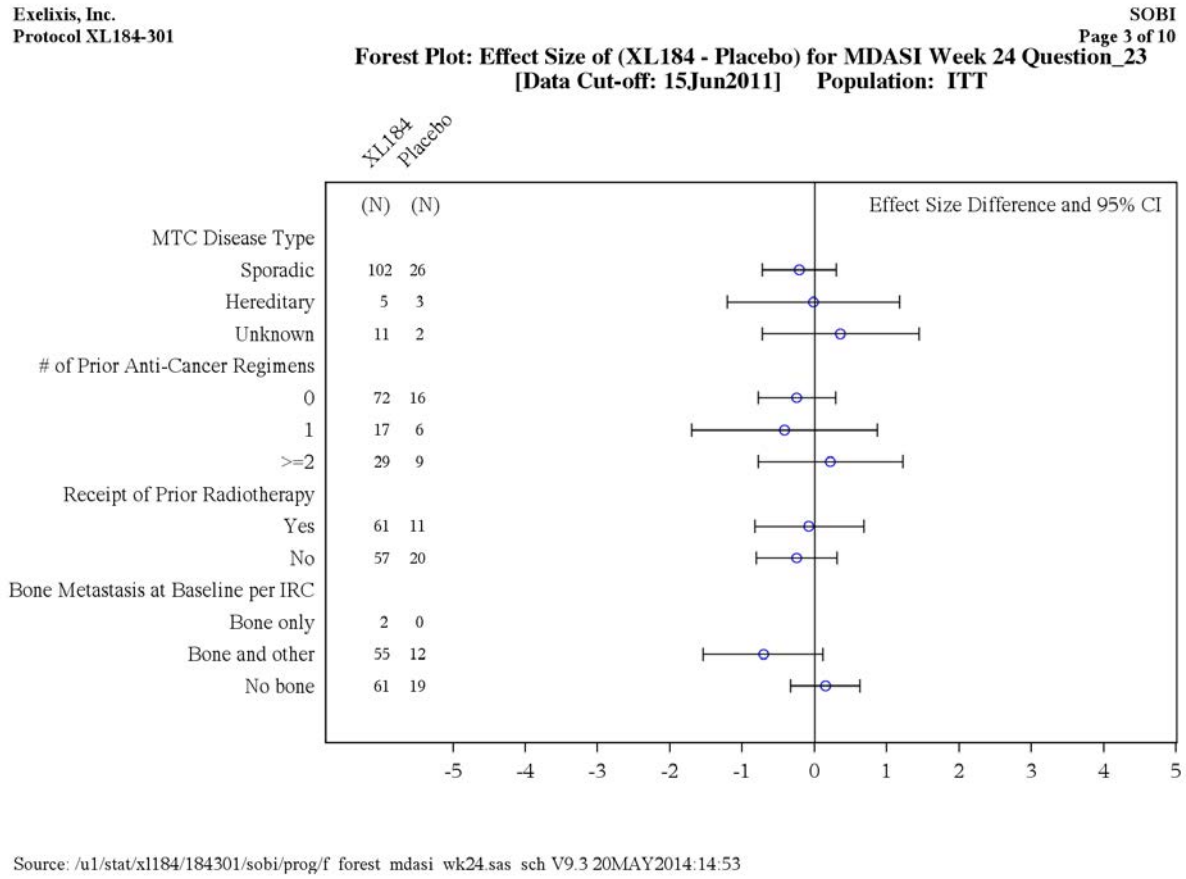


Abbildung 4-247: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

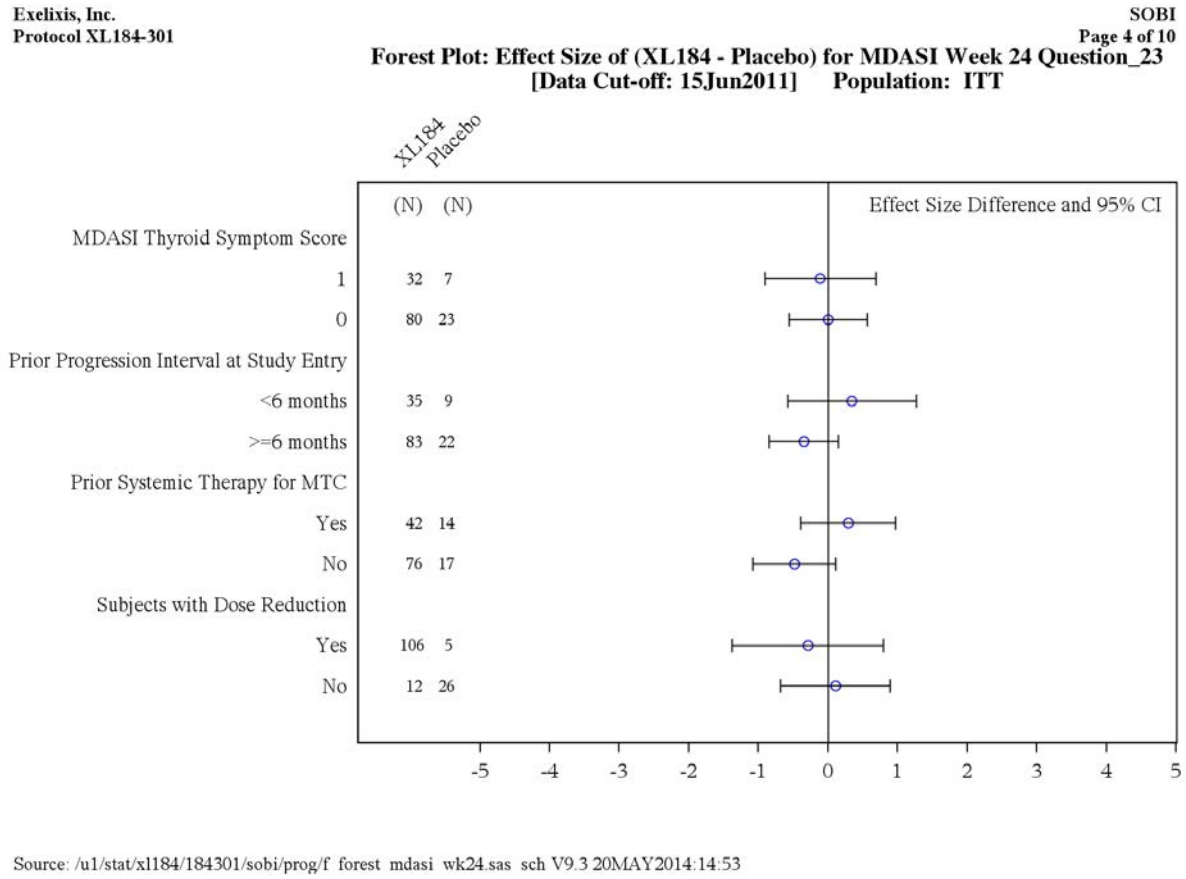


Abbildung 4-248: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

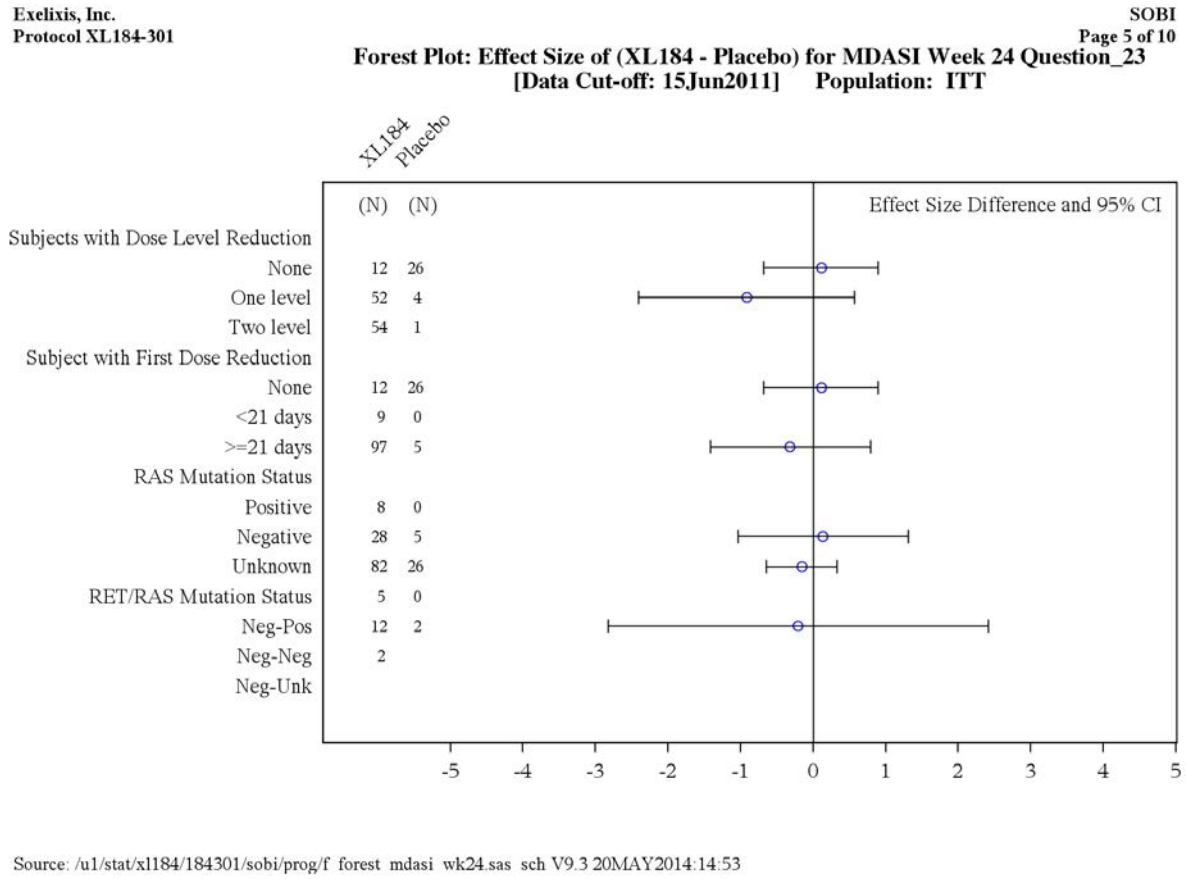


Abbildung 4-249: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24

Quelle: f8.1_q23_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-357: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Beziehungen zu anderen Menschen, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	133	118	101	33	31		
	1,87	2,11	0,38	2,05	2,76	0,81		
	(2,52)	(2,73)	(-0,11; 0,87)	(2,84)	(3,32)	(-0,56; 2,17)	-0,16	
			0,14			0,31	(-0,61; 0,28)	
			0,1265			0,2367	0,4735	
Altersgruppe 1								
								0,5511
<= 65	156	106	95	80	24	23		
	2,09	2,22	0,29	2,25	2,54	0,48		
	(2,64)	(2,72)	(-0,27; 0,86)	(2,89)	(3,24)	(-1,02; 1,98)	-0,07	
			0,11			0,18	(-0,56; 0,42)	
			0,3005			0,5161	0,7865	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,00	1,70	0,74	1,29	3,33	1,75		
	(1,75)	(2,77)	(-0,31; 1,78)	(2,55)	(3,64)	(-1,98; 5,48)	-0,49	
			0,36			0,85	(-1,73; 0,75)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1565			0,3042	0,4244	
Altersgruppe 2								
								0,5070
<=45	49	34	30	30	12	11		
	2,10	2,82	0,83	2,23	2,92	1,55		
	(2,52)	(2,60)	(-0,15; 1,81)	(3,09)	(3,50)	(-0,96; 4,05)	-0,26	
			0,30			0,56	(-1,02; 0,51)	
			0,0929			0,1988	0,4972	
45 - 65	107	72	65	50	12	12		
	2,08	1,93	0,05	2,26	2,17	-0,50		
	(2,71)	(2,75)	(-0,65; 0,74)	(2,79)	(3,07)	(-2,44; 1,44)	0,20	
			0,02			-0,18	(-0,45; 0,85)	
			0,8948			0,5827	0,5427	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,00	1,70	0,74	1,29	3,33	1,75		
	(1,75)	(2,77)	(-0,31; 1,78)	(2,55)	(3,64)	(-1,98; 5,48)	-0,49	
			0,36			0,85	(-1,73; 0,75)	
			0,1565			0,3042	0,4244	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Geschlecht								
								0,0250
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	2,00	1,66	-0,23	1,60	3,57	1,86		
	(2,86)	(2,61)	(-1,04; 0,59)	(2,48)	(4,20)	(-0,46; 4,18)	-0,77	
			-0,08			0,68	(-1,46; -0,08	
			0,5774			0,1073	0,0304	
Männer	139	95	87	66	19	17		
	1,81	2,29	0,60	2,29	2,16	-0,06		
	(2,38)	(2,77)	(-0,00; 1,20)	(3,00)	(2,43)	(-1,77; 1,65)	0,25	
			0,23			-0,02	(-0,34; 0,84)	
			0,0511			0,9428	0,3958	
Ethnie								
								0,8773
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	2,95	2,46	0,83	2,55	2,40	1,00		
	(3,02)	(2,33)	(-0,98; 2,65)	(2,84)	(2,07)	(-0,30; 2,30)	-0,06	
			0,28			0,34	(-1,12; 1,01)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,3337			0,0917	0,9118	
Kaukasisch	175	120	106	90	28	27		
	1,74	2,08	0,33	1,99	2,82	0,78		
	(2,43)	(2,77)	(-0,19; 0,85)	(2,85)	(3,52)	(-0,80; 2,35)	-0,17	
			0,13			0,30	(-0,67; 0,32)	
			0,2078			0,3197	0,4881	
ECOG-PS								
								0,9480
0	113	76	69	53	21	21		
	1,87	1,84	0,29	1,40	1,95	0,76		
	(2,75)	(2,50)	(-0,29; 0,87)	(2,55)	(2,99)	(-0,95; 2,47)	-0,18	
			0,11			0,28	(-0,69; 0,34)	
			0,3245			0,3634	0,4981	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	1,87	2,47	0,51	2,77	4,17	0,90		
	(2,19)	(2,99)	(-0,37; 1,39)	(2,98)	(3,51)	(-1,85; 3,65)	-0,16	
			0,20			0,36	(-1,04; 0,73)	
			0,2473			0,4778	0,7258	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,9138
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,06	2,93	0,45	1,38	1,83	1,00		
	(2,33)	(2,81)	(-0,68; 1,59)	(2,22)	(4,02)	(-3,79; 5,79)	-0,24	
			0,20			0,44	(-1,50; 1,02)	
			0,4140			0,6142	0,7007	
Nein	157	104	95	76	27	25		
	1,77	1,85	0,38	2,26	2,96	0,76		
	(2,54)	(2,64)	(-0,18; 0,94)	(3,00)	(3,19)	(-0,72; 2,24)	-0,14	
			0,14			0,28	(-0,63; 0,34)	
			0,1817			0,3013	0,5651	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	4,67	7,00	-1,00	2,00				
	(3,06)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0557
Europa	113	72	65	55	15	14		
	1,72	2,39	0,55	2,24	2,53	-0,36		
	(2,19)	(2,78)	(-0,14; 1,25)	(2,97)	(2,95)	(-2,79; 2,08)	0,37	
			0,22			-0,14	(-0,36; 1,10)	
			0,1158			0,7564	0,3195	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	1,98	1,90	0,24	1,48	1,00	0,75		
	(2,94)	(2,81)	(-0,63; 1,10)	(2,46)	(2,35)	(-1,38; 2,88)	-0,19	
			0,08			0,27	(-0,90; 0,53)	
			0,5831			0,4328	0,6015	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,27	1,53	0,05	2,53	4,89	2,67		
	(2,92)	(2,32)	(-1,29; 1,39)	(3,07)	(3,82)	(0,12; 5,22)	-0,88	
			0,02			0,90	(-1,71; -0,05	
			0,9351			0,0424	0,0380	
RET-Mutationsstatus								
								0,8437

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Positiv	97	66	58	58	21	20		
	1,93	2,05	0,47	2,24	2,57	0,65		
	(2,63)	(2,66)	(-0,22; 1,15)	(3,03)	(3,04)	(-1,22; 2,52)	-0,07	
			0,17			0,23	(-0,63; 0,49)	
			0,1787			0,4766	0,8141	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	1,73	2,70	0,84	3,10	5,00	1,50		
	(2,43)	(3,28)	(-0,91; 2,60)	(3,18)	(7,07)	(-17,6; 20,56)	-0,25	
			0,32			0,57	(-2,37; 1,87)	
			0,3267			0,5000	0,8072	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	1,84	1,91	0,05	1,39	2,70	1,00		
	(2,44)	(2,53)	(-0,68; 0,78)	(2,26)	(3,43)	(-1,77; 3,77)	-0,40	
			0,02			0,42	(-1,20; 0,40)	
			0,8932			0,4295	0,3204	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6965
Positiv	75	52	47	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	1,93	1,88	0,32	2,07	2,93	1,31		
	(2,75)	(2,54)	(-0,45; 1,09)	(2,76)	(3,52)	(-1,13; 3,74)	-0,36	
			0,12			0,48	(-1,03; 0,32)	
			0,4068			0,2646	0,2913	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	1,84	2,58	0,70	2,00	2,42	0,82		
	(2,32)	(3,11)	(-0,37; 1,77)	(3,14)	(3,78)	(-2,17; 3,80)	-0,05	
			0,27			0,32	(-0,99; 0,90)	
			0,1924			0,5552	0,9234	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	1,81	1,86	0,06	2,07	3,00	-0,14		
	(2,48)	(2,47)	(-0,58; 0,71)	(2,72)	(2,31)	(-1,50; 1,21)	0,08	
			0,03			-0,06	(-0,48; 0,64)	
			0,8387			0,8049	0,7731	
MTC-Form								
								0,8523
Sporadisch	171	114	102	84	28	26		
	1,85	2,07	0,33	2,14	2,96	0,88		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,52)	(2,70)	(-0,22; 0,89)	(2,85)	(3,50)	(-0,74; 2,51)	-0,21	
			0,13			0,34	(-0,72; 0,30)	
			0,2375			0,2717	0,4202	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	3,20	2,86	0,60	2,13	2,33	0,67		
	(3,16)	(3,67)	(-2,12; 3,32)	(3,36)	(2,08)	(-4,50; 5,84)	-0,02	
			0,18			0,21	(-1,21; 1,17)	
			0,5734			0,6349	0,9676	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	1,20	2,08	0,73	1,11	0,50	0,00		
	(1,82)	(2,61)	(-0,13; 1,58)	(2,32)	(0,71)	(-12,7; 12,71)	0,36	
			0,36			0,00	(-0,72; 1,44)	
			0,0872			1,0000	0,4772	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,5735
0	117	80	72	53	18	16		
	1,78	1,73	0,22	1,98	2,89	0,88		
	(2,52)	(2,45)	(-0,32; 0,77)	(2,89)	(3,18)	(-1,03; 2,78)	-0,25	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,08			0,33	(-0,78; 0,29)	
			0,4180			0,3431	0,3624	
1	32	20	17	18	6	6		
	1,91	2,20	0,18	2,00	3,00	1,33		
	(2,66)	(2,59)	(-1,48; 1,83)	(2,99)	(4,10)	(-3,53; 6,20)	-0,42	
			0,06			0,48	(-1,70; 0,87)	
			0,8244			0,5123	0,5072	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	2,06	3,00	0,90	2,20	2,33	0,33		
	(2,48)	(3,28)	(-0,33; 2,12)	(2,73)	(3,43)	(-2,54; 3,21)	0,22	
			0,35			0,13	(-0,78; 1,22)	
			0,1452			0,7960	0,6616	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,6958
Ja	98	68	61	47	13	11		
	1,68	2,01	0,62	1,89	2,85	0,82		
	(2,41)	(2,93)	(-0,11; 1,35)	(2,78)	(3,13)	(-1,43; 3,06)	-0,08	
			0,25			0,32	(-0,83; 0,68)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0933			0,4356	0,8393	
Nein	98	65	57	54	20	20		
	2,05	2,22	0,12	2,19	2,70	0,80		
	(2,63)	(2,52)	(-0,54; 0,79)	(2,91)	(3,51)	(-1,07; 2,67)	-0,25	
			0,04			0,29	(-0,81; 0,31)	
			0,7130			0,3817	0,3809	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,0649
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	1,00	3,00	2,00	1,00				
	(1,41)	(1,41)	(2,00; 2,00)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			<0,0001			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	1,68	1,81	0,42	2,02	3,62	2,25		
	(2,41)	(2,68)	(-0,38; 1,22)	(2,87)	(4,05)	(-0,79; 5,29)	-0,71	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,16			0,88	(-1,54; 0,11)	
			0,2996			0,1319	0,0901	
Keine Knochenmetastasen	95	69	61	54	20	19		
	2,07	2,36	0,30	2,09	2,20	-0,11		
	(2,65)	(2,80)	(-0,34; 0,93)	(2,86)	(2,71)	(-1,36; 1,15)	0,15	
			0,11			-0,04	(-0,33; 0,63)	
			0,3562			0,8620	0,5452	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,7932
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	3,51	3,03	0,09	3,95	5,00	0,43		
	(3,01)	(3,02)	(-0,93; 1,11)	(3,20)	(3,37)	(-2,59; 3,44)	-0,11	
			0,03			0,14	(-0,91; 0,69)	
			0,8527			0,7398	0,7840	
Niedrig	127	80	80	78	23	23		
	1,18	1,56	0,53	1,55	1,91	0,52		
	(1,90)	(2,12)	(0,01; 1,04)	(2,55)	(2,79)	(-0,98; 2,02)	0,00	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,24			0,24	(-0,56; 0,56)	
			0,0445			0,4775	0,9958	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,1611
<6 Monate	67	39	35	30	10	9		
	1,73	2,44	1,09	1,83	3,10	0,22		
	(2,50)	(3,10)	(0,02; 2,15)	(2,52)	(2,60)	(-1,98; 2,42)	0,34	
			0,43			0,09	(-0,58; 1,27)	
			0,0465			0,8217	0,4550	
≥ 6 Monate	127	94	83	70	23	22		
	1,94	1,98	0,08	2,17	2,61	1,05		
	(2,56)	(2,57)	(-0,45; 0,62)	(2,98)	(3,63)	(-0,75; 2,84)	-0,35	
			0,03			0,38	(-0,85; 0,15)	
			0,7551			0,2398	0,1633	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,0893
Ja	71	48	42	46	14	14		
	1,90	2,73	0,83	2,15	2,07	0,07		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,48)	(3,03)	(-0,03; 1,70)	(2,84)	(3,05)	(-1,76; 1,90)	0,29	
			0,32			0,03	(-0,39; 0,97)	
			0,0578			0,9342	0,3935	
Nein	125	85	76	55	19	17		
	1,85	1,76	0,13	1,96	3,26	1,41		
	(2,55)	(2,50)	(-0,47; 0,73)	(2,85)	(3,49)	(-0,70; 3,52)	-0,48	
			0,05			0,53	(-1,08; 0,11)	
			0,6646			0,1758	0,1090	
RAS Mutationsstatus								
								0,6250
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	2,82	2,60	-0,75	2,50				
	(3,16)	(3,31)	(-3,53; 2,03)	(3,54)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			-0,23			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5441			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	1,98	2,28	0,14	3,14	3,20	-0,20		
	(2,42)	(2,81)	(-1,10; 1,39)	(3,16)	(4,32)	(-2,89; 2,49)	0,13	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,05			-0,08	(-1,04; 1,31)	
			0,8153			0,8466	0,8208	
Unbekannt	140	91	82	85	28	26		
	1,76	2,00	0,57	1,86	2,68	1,00		
	(2,50)	(2,66)	(0,04; 1,11)	(2,77)	(3,20)	(-0,60; 2,60)	-0,16	
			0,22			0,38	(-0,65; 0,33)	
			0,0357			0,2085	0,5090	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	1,50	2,29	0,60	2,50				
	(2,62)	(3,20)	(-1,82; 3,02)	(3,54)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,22			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5291			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	2,11	3,14	0,92	3,25	5,00	1,50		
	(2,49)	(3,55)	(-1,93; 3,76)	(3,33)	(7,07)	(-17,6; 20,56)	-0,21	
			0,33			0,55	(-2,83; 2,41)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,4933			0,5000	0,8631	
Neg-Unb	3	2	2					
	0,00	1,00	1,00					
	(0,00)	(1,41)	(-11,7; 13,71)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q23.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

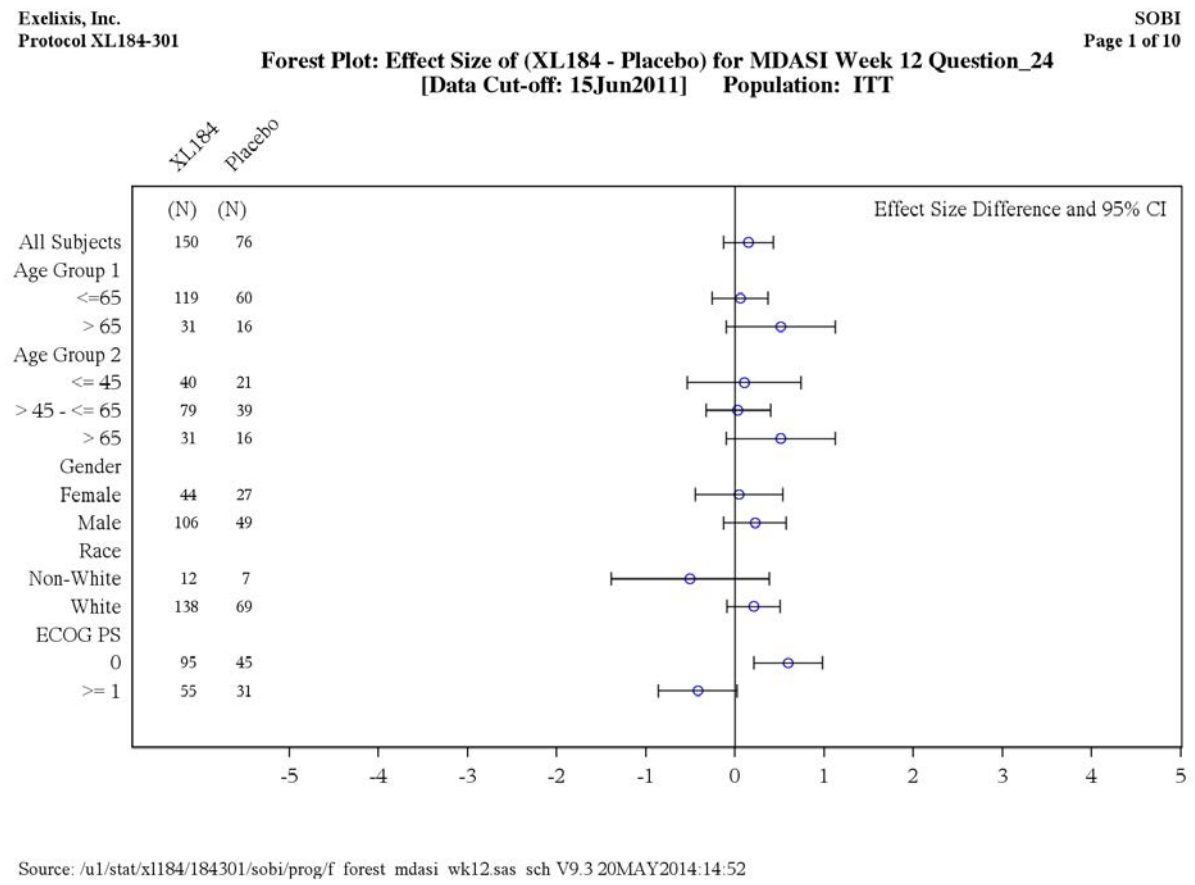


Abbildung 4-250: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

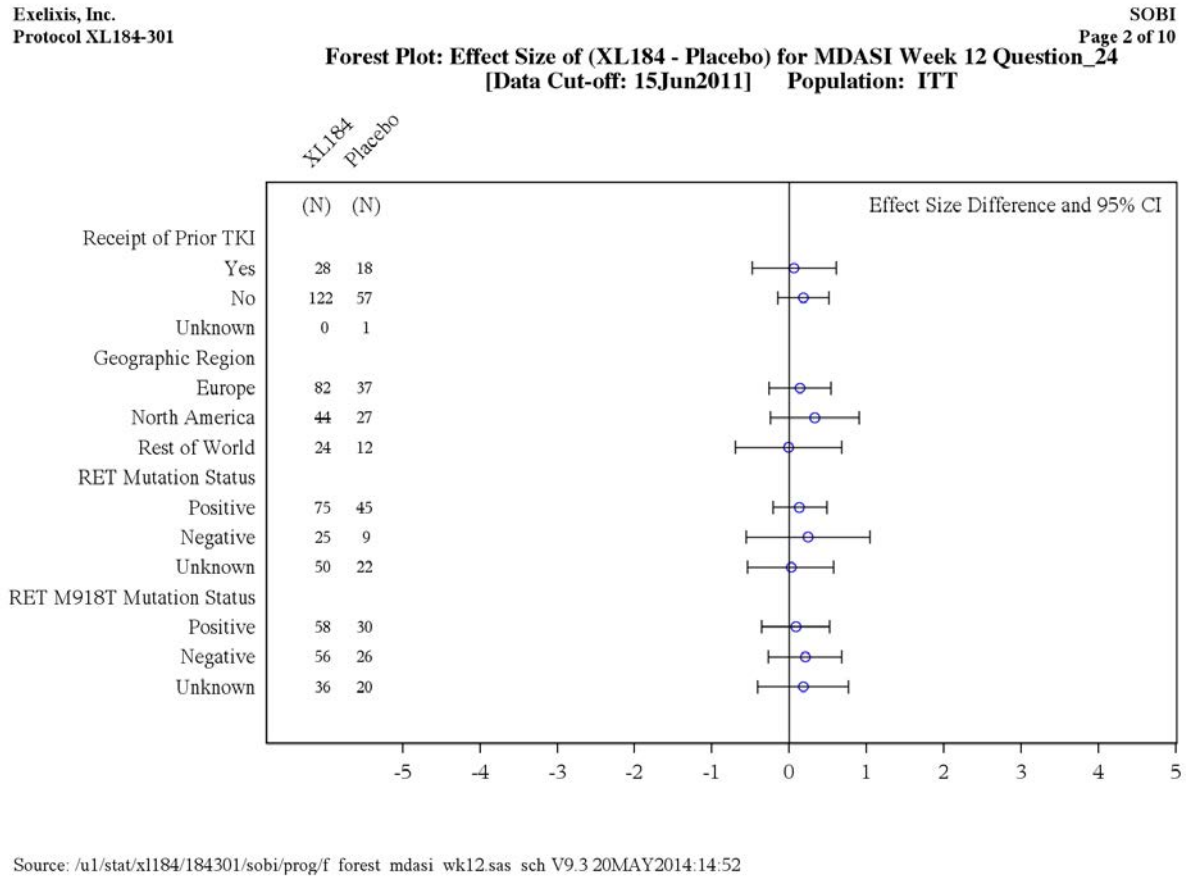


Abbildung 4-251: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

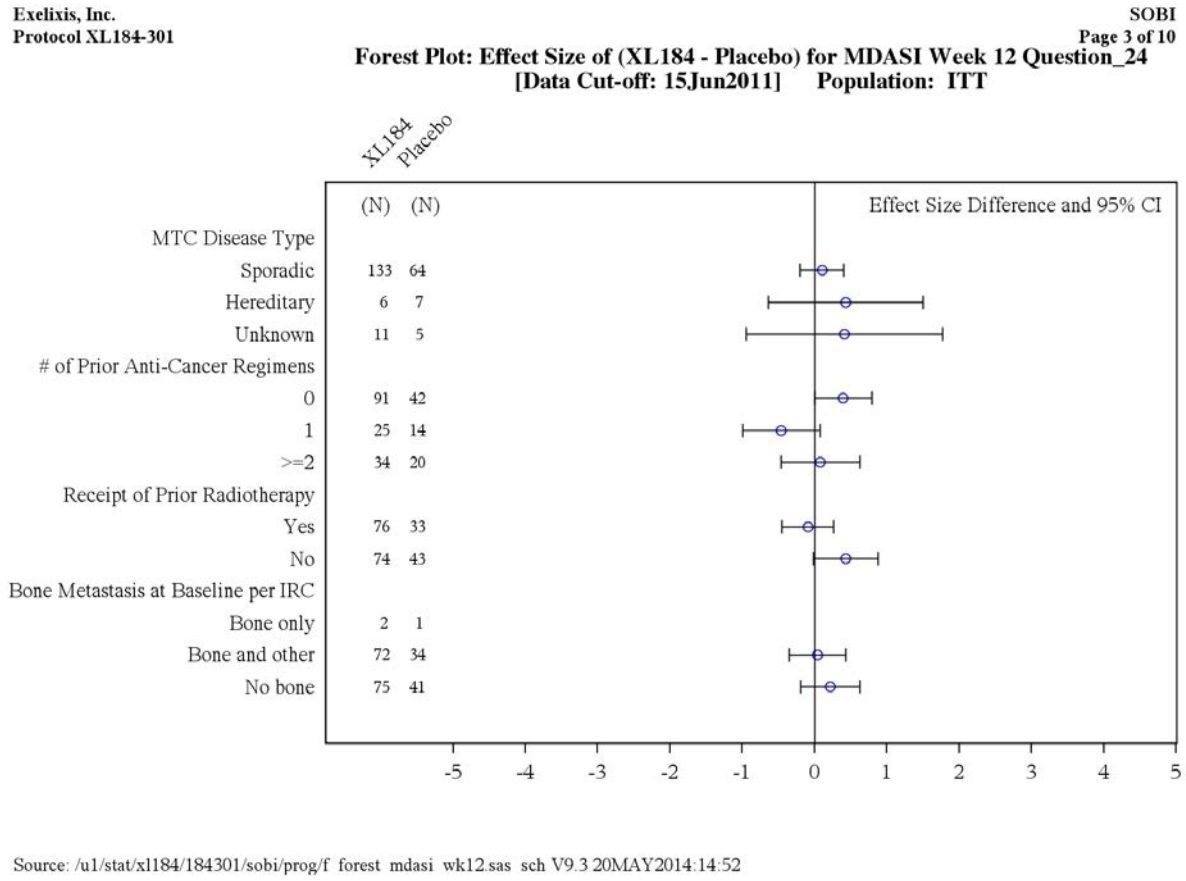


Abbildung 4-252: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

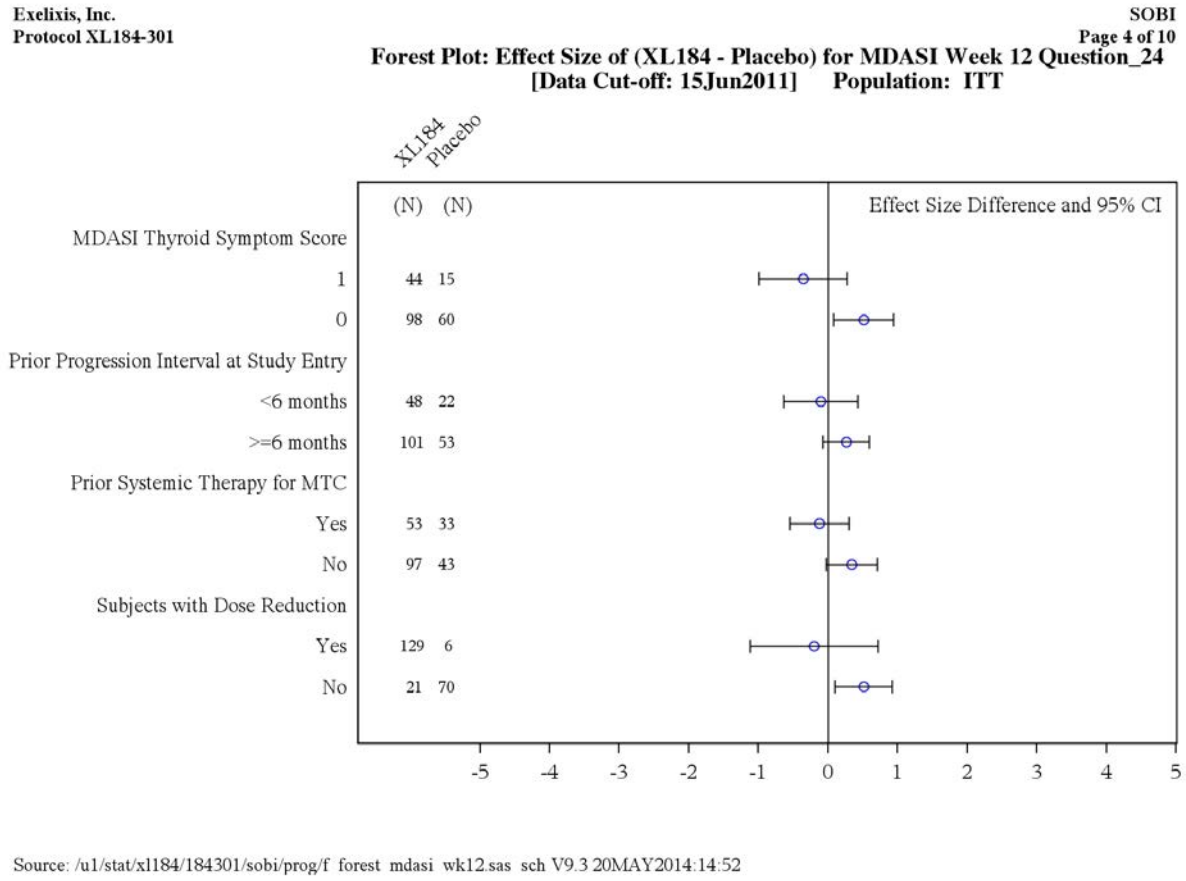


Abbildung 4-253: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

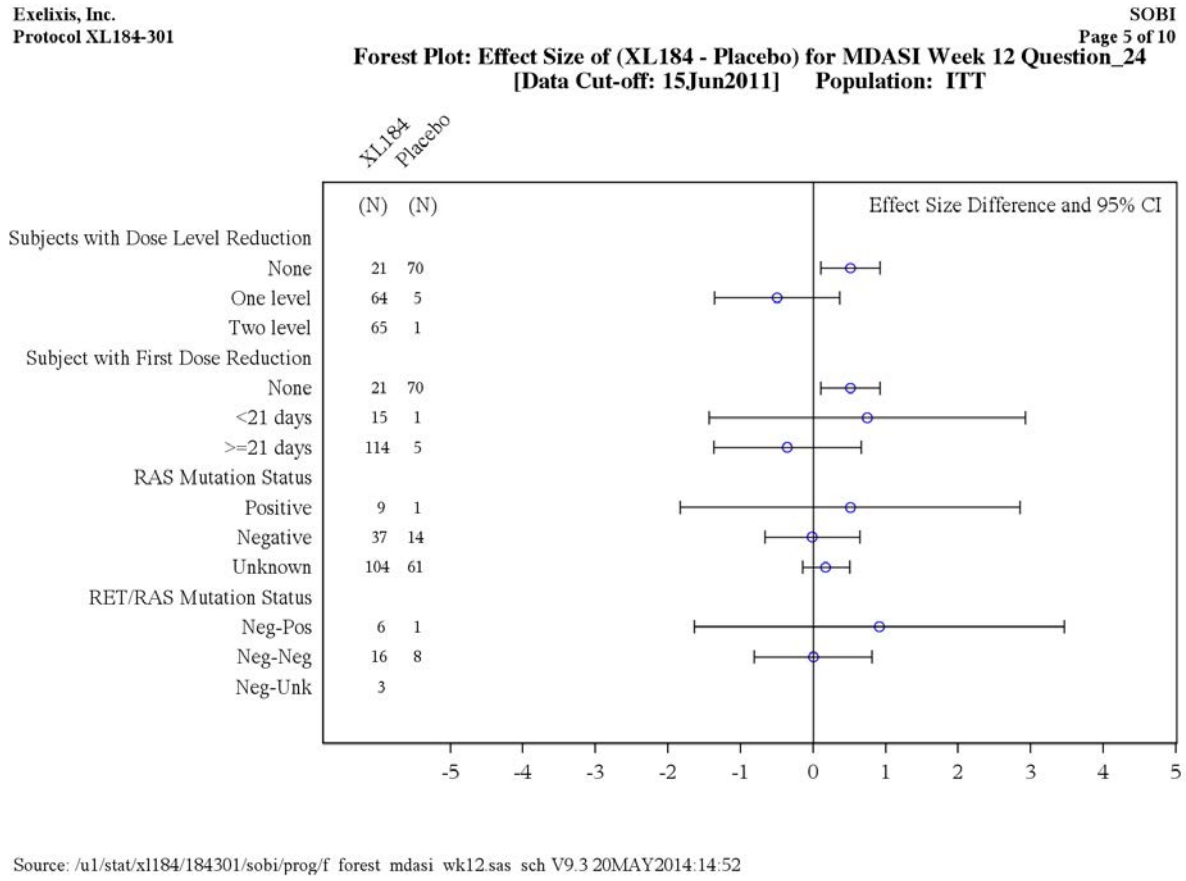


Abbildung 4-254: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 12

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-358: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Gehen, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	168	150	101	82	76		
	2,65	4,17	1,55	2,34	3,12	1,08		
	(3,16)	(3,42)	(0,99;2,10)	(2,97)	(3,42)	(0,54;1,61)	0,15	
			0,50			0,35	(-0,13;0,43)	
			<0,0001			0,0001	0,2888	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 12 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Altersgruppe 1								
								0,1901
≤ 65	156	131	119	80	63	60		
	2,76	4,09	1,44	2,33	3,24	1,27		
	(3,16)	(3,44)	(0,81;2,07)	(2,95)	(3,41)	(0,67;1,86)	0,06	
			0,46			0,41	(-0,26;0,37)	
			<0,0001			<0,0001	0,7322	
> 65	40	37	31	21	19	16		
	2,20	4,43	1,97	2,38	2,74	0,38		
	(3,15)	(3,39)	(0,73;3,20)	(3,12)	(3,53)	(-0,91;1,66)	0,51	
			0,63			0,12	(-0,10;1,12)	
			0,0028			0,5445	0,0998	
Altersgruppe 2								
								0,4210
≤45	49	44	40	30	23	21		
	2,76	4,07	1,58	2,33	3,04	1,29		
	(2,97)	(3,33)	(0,30;2,85)	(2,71)	(3,20)	(0,43;2,14)	0,10	
			0,55			0,45	(-0,54;0,74)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0171			0,0051	0,7554	
45 - 65	107	87	79	50	40	39		
	2,77	4,10	1,37	2,32	3,35	1,26		
	(3,26)	(3,51)	(0,65;2,09)	(3,12)	(3,56)	(0,44;2,08)	0,03	
			0,43			0,39	(-0,33;0,40)	
			0,0003			0,0036	0,8511	
> 65	40	37	31	21	19	16		
	2,20	4,43	1,97	2,38	2,74	0,38		
	(3,15)	(3,39)	(0,73;3,20)	(3,12)	(3,53)	(-0,91;1,66)	0,51	
			0,63			0,12	(-0,10;1,12)	
			0,0028			0,5445	0,0998	
Geschlecht								
								0,5766
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	2,89	4,17	1,45	3,26	4,45	1,33		
	(3,19)	(3,35)	(0,35;2,56)	(3,35)	(4,03)	(0,33;2,33)	0,04	
			0,45			0,41	(-0,45;0,53)	
			0,0113			0,0109	0,8799	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	116	106	66	53	49		
	2,55	4,16	1,58	1,85	2,40	0,94		
	(3,15)	(3,46)	(0,93;2,24)	(2,65)	(2,82)	(0,29;1,58)	0,22	
			0,53			0,31	(-0,13;0,57)	
			<0,0001			0,0053	0,2257	
Ethnie								
								0,1629
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	8	7		
	3,24	3,31	0,33	1,91	4,13	1,86		
	(3,13)	(3,59)	(-1,45;2,12)	(2,74)	(4,52)	(-0,31;4,02)	-0,51	
			0,11			0,62	(-1,39;0,38)	
			0,6887			0,0805	0,2435	
Kaukasisch	175	155	138	90	74	69		
	2,58	4,24	1,65	2,39	3,01	1,00		
	(3,16)	(3,41)	(1,06;2,24)	(3,01)	(3,30)	(0,44;1,56)	0,21	
			0,53			0,32	(-0,09;0,50)	
			<0,0001			0,0007	0,1627	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,0008
0	113	102	95	53	48	45		
	2,07	4,14	1,96	1,28	1,60	0,31		
	(2,98)	(3,25)	(1,28;2,64)	(2,26)	(2,40)	(-0,29;0,91)	0,59	
			0,71			0,11	(0,21;0,98)	
			<0,0001			0,2992	0,0027	
>=1	83	66	55	48	34	31		
	3,43	4,21	0,84	3,50	5,26	2,19		
	(3,24)	(3,68)	(-0,13;1,80)	(3,25)	(3,52)	(1,31;3,07)	-0,42	
			0,26			0,68	(-0,86;0,02)	
			0,0870			<0,0001	0,0619	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,7270
Ja	36	35	28	24	18	18		
	2,28	3,89	1,57	2,25	3,22	1,39		
	(2,79)	(3,49)	(0,48;2,67)	(2,88)	(3,75)	(0,41;2,37)	0,06	
			0,56			0,49	(-0,48;0,61)	
			0,0065			0,0083	0,8122	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	132	122	76	63	57		
	2,66	4,27	1,54	2,34	3,06	0,98		
	(3,19)	(3,40)	(0,90;2,18)	(3,04)	(3,37)	(0,33;1,64)	0,18	
			0,49			0,31	(-0,15;0,51)	
			<0,0001			0,0041	0,2899	
Unbekannt	3	1	0	1	1	1		
	6,67	0,00		4,00	5,00	1,00		
	(3,51)	()	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,8176
Europa	113	90	82	55	40	37		
	2,85	4,50	1,48	2,87	3,40	1,03		
	(3,22)	(3,38)	(0,72;2,23)	(3,17)	(3,42)	(0,11;1,94)	0,14	
			0,46			0,32	(-0,26;0,54)	
			0,0002			0,0288	0,4868	
Nordamerika	57	54	44	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,00	3,72	1,95	0,77	1,76	1,15		
	(2,83)	(3,38)	(0,94;2,97)	(1,63)	(2,64)	(0,34;1,95)	0,33	
			0,79			0,46	(-0,25;0,90)	
			0,0003			0,0069	0,2605	
Restliche Welt	26	24	24	15	13	12		
	3,19	3,92	1,04	3,60	5,31	1,08		
	(3,42)	(3,65)	(-0,54;2,62)	(3,25)	(3,84)	(-0,02;2,18)	-0,01	
			0,31			0,32	(-0,70;0,68)	
			0,1864			0,0528	0,9712	
RET-Mutationsstatus								
								0,8808
Positiv	97	83	75	58	48	45		
	2,79	3,95	1,07	2,47	2,81	0,64		
	(3,29)	(3,27)	(0,31;1,82)	(2,99)	(3,44)	(-0,05;1,33)	0,13	
			0,34			0,20	(-0,21;0,48)	
			0,0063			0,0665	0,4502	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	2,07	4,76	3,16	1,80	3,67	2,44		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,74)	(3,60)	(1,92;4,40)	(3,61)	(3,74)	(0,13;4,75)	0,24	
			1,06			0,82	(-0,56;1,04)	
			<0,0001			0,0405	0,5435	
Unbekannt	69	56	50	33	25	22		
	2,70	4,18	1,46	2,27	3,52	1,41		
	(3,14)	(3,56)	(0,40;2,52)	(2,82)	(3,34)	(0,55;2,27)	0,02	
			0,48			0,46	(-0,54;0,57)	
			0,0078			0,0027	0,9519	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,9190
Positiv	75	63	58	41	33	30		
	2,60	3,87	1,16	2,20	2,67	0,90		
	(3,28)	(3,17)	(0,26;2,05)	(2,79)	(3,31)	(0,09;1,71)	0,08	
			0,37			0,29	(-0,36;0,52)	
			0,0125			0,0308	0,7108	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	2,90	4,40	1,75	2,30	3,26	1,08		
	(3,24)	(3,52)	(0,80;2,70)	(3,35)	(3,64)	(0,01;2,14)	0,21	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,53			0,33	(-0,27;0,68)	
			0,0005			0,0477	0,3930	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	2,40	4,26	1,86	2,57	3,64	1,35		
	(2,90)	(3,65)	(0,72;3,00)	(2,90)	(3,36)	(0,28;2,42)	0,18	
			0,64			0,47	(-0,41;0,76)	
			0,0022			0,0158	0,5483	
MTC-Form								
								0,6992
Sporadisch	171	149	133	84	70	64		
	2,65	4,07	1,46	2,23	3,19	1,16		
	(3,17)	(3,42)	(0,89;2,03)	(2,84)	(3,41)	(0,55;1,76)	0,10	
			0,48			0,38	(-0,20;0,40)	
			<0,0001			0,0003	0,5171	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	2,60	4,86	1,67	2,75	2,57	0,43		
	(2,46)	(3,18)	(-1,35;4,68)	(3,33)	(3,78)	(-1,56;2,42)	0,43	
			0,58			0,15	(-0,64;1,50)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,2149			0,6167	0,3934	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,67	4,92	2,55	3,00	3,00	1,00		
	(3,60)	(3,70)	(-0,90;5,99)	(4,03)	(3,74)	(-0,96;2,96)	0,41	
			0,68			0,27	(-0,95;1,77)	
			0,1306			0,2302	0,5267	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,0713
0	117	99	91	53	47	42		
	2,55	4,25	1,70	2,04	2,43	0,50		
	(3,06)	(3,44)	(0,94;2,47)	(3,09)	(3,08)	(-0,21;1,21)	0,39	
			0,55			0,16	(-0,00;0,79)	
			<0,0001			0,1641	0,0527	
1	32	29	25	18	14	14		
	2,78	3,48	0,76	2,78	5,00	2,29		
	(3,52)	(3,47)	(-0,37;1,89)	(3,02)	(3,70)	(0,85;3,73)	-0,46	
			0,23			0,68	(-0,99;0,08)	
			0,1787			0,0045	0,0939	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	40	34	30	21	20		
	2,81	4,45	1,71	2,60	3,43	1,45		
	(3,19)	(3,34)	(0,55;2,87)	(2,76)	(3,60)	(0,50;2,40)	0,08	
			0,56			0,48	(-0,46;0,63)	
			0,0052			0,0049	0,7572	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,0888
Ja	98	84	76	47	37	33		
	2,89	4,00	1,05	3,00	3,62	1,36		
	(3,42)	(3,41)	(0,33;1,77)	(3,26)	(3,50)	(0,58;2,15)	-0,09	
			0,31			0,40	(-0,45;0,26)	
			0,0047			0,0012	0,6079	
Nein	98	84	74	54	45	43		
	2,41	4,33	2,05	1,76	2,71	0,86		
	(2,86)	(3,44)	(1,20;2,91)	(2,60)	(3,33)	(0,11;1,61)	0,43	
			0,74			0,31	(-0,02;0,88)	
			<0,0001			0,0260	0,0610	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,7963
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	0,50	5,00	4,50	5,00	8,00	3,00		
	(0,71)	(2,83)	(-14,6;23,56)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,2048			n. b.	0,6667	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	80	72	46	38	34		
	2,66	3,99	1,36	2,96	3,61	1,24		
	(3,13)	(3,47)	(0,63;2,09)	(3,11)	(3,37)	(0,31;2,16)	0,04	
			0,44			0,40	(-0,35;0,43)	
			0,0004			0,0107	0,8390	
Keine Knochenmetastasen	95	85	75	54	43	41		
	2,71	4,28	1,57	1,76	2,58	0,90		
	(3,22)	(3,42)	(0,71;2,44)	(2,77)	(3,38)	(0,25;1,56)	0,22	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,51			0,29	(-0,19;0,63)	
			0,0005			0,0080	0,2913	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,0320
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	5,16	4,61	-0,18	6,38	6,93	0,87		
	(3,19)	(3,45)	(-1,15;0,78)	(1,91)	(2,91)	(-0,55;2,28)	-0,36	
			-0,06			0,30	(-0,99;0,27)	
			0,7063			0,2109	0,2533	
Niedrig	127	99	98	78	60	60		
	1,55	3,83	2,26	1,13	2,17	1,10		
	(2,41)	(3,36)	(1,59;2,92)	(2,01)	(2,80)	(0,50;1,70)	0,51	
			1,00			0,49	(0,08;0,94)	
			<0,0001			0,0005	0,0191	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2495
<6 Monate	67	53	48	30	24	22		
	2,93	4,51	1,71	2,60	4,00	2,05		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,33)	(3,60)	(0,64;2,78)	(3,01)	(3,39)	(0,90;3,19)	-0,10	
			0,53			0,63	(-0,64;0,43)	
			0,0024			0,0012	0,7004	
≥ 6 Monate	127	114	101	70	57	53		
	2,53	4,04	1,48	2,26	2,81	0,70		
	(3,08)	(3,34)	(0,81;2,14)	(2,98)	(3,40)	(0,10;1,29)	0,26	
			0,48			0,23	(-0,08;0,59)	
			<0,0001			0,0226	0,1297	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,1117
Ja	71	62	53	46	34	33		
	2,59	3,87	1,40	2,50	3,88	1,76		
	(3,10)	(3,33)	(0,52;2,27)	(2,77)	(3,57)	(0,95;2,56)	-0,12	
			0,47			0,59	(-0,55;0,30)	
			0,0023			<0,0001	0,5708	
Nein	125	106	97	55	48	43		
	2,68	4,34	1,63	2,20	2,58	0,56		
	(3,20)	(3,47)	(0,90;2,36)	(3,15)	(3,23)	(-0,15;1,26)	0,34	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,51			0,18	(-0,03;0,71)	
			<0,0001			0,1178	0,0755	
RAS Mutationsstatus								
								0,7913
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	4,18	4,64	1,89	3,50	0,00	0,00		
	(3,54)	(3,53)	(-0,84;4,62)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,51	
			0,51			0,00	(-1,83;2,85)	
			0,1492			n. b.	0,6274	
Negativ	45	43	37	14	15	14		
	2,47	4,14	1,59	2,50	4,33	1,64		
	(2,98)	(3,26)	(0,56;2,63)	(3,46)	(3,54)	(-0,37;3,65)	-0,02	
			0,51			0,53	(-0,67;0,64)	
			0,0035			0,1006	0,9619	
Unbekannt	140	114	104	85	66	61		
	2,59	4,13	1,50	2,28	2,89	0,97		
	(3,17)	(3,49)	(0,80;2,20)	(2,89)	(3,37)	(0,45;1,49)	0,17	
			0,49			0,32	(-0,15;0,50)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			<0,0001			0,0004	0,2893	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,3956
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	2,88	3,63	3,00	3,50	0,00	0,00		
	(3,00)	(3,58)	(-0,18;6,18)	(4,95)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,91	
			0,91			0,00	(-1,64;3,46)	
			0,0599			n. b.	0,4018	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	1,95	5,00	2,75	1,38	4,13	2,75		
	(2,80)	(3,38)	(1,41;4,09)	(3,50)	(3,72)	(0,19;5,31)	0,00	
			0,91			0,91	(-0,81;0,81)	
			0,0005			0,0385	1,0000	
Neg-Unb	3 0,67 (1,15)	3 6,33 (5,51)	3 5,67 (-7,08;18,41) n. b. 0,1959	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q24.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

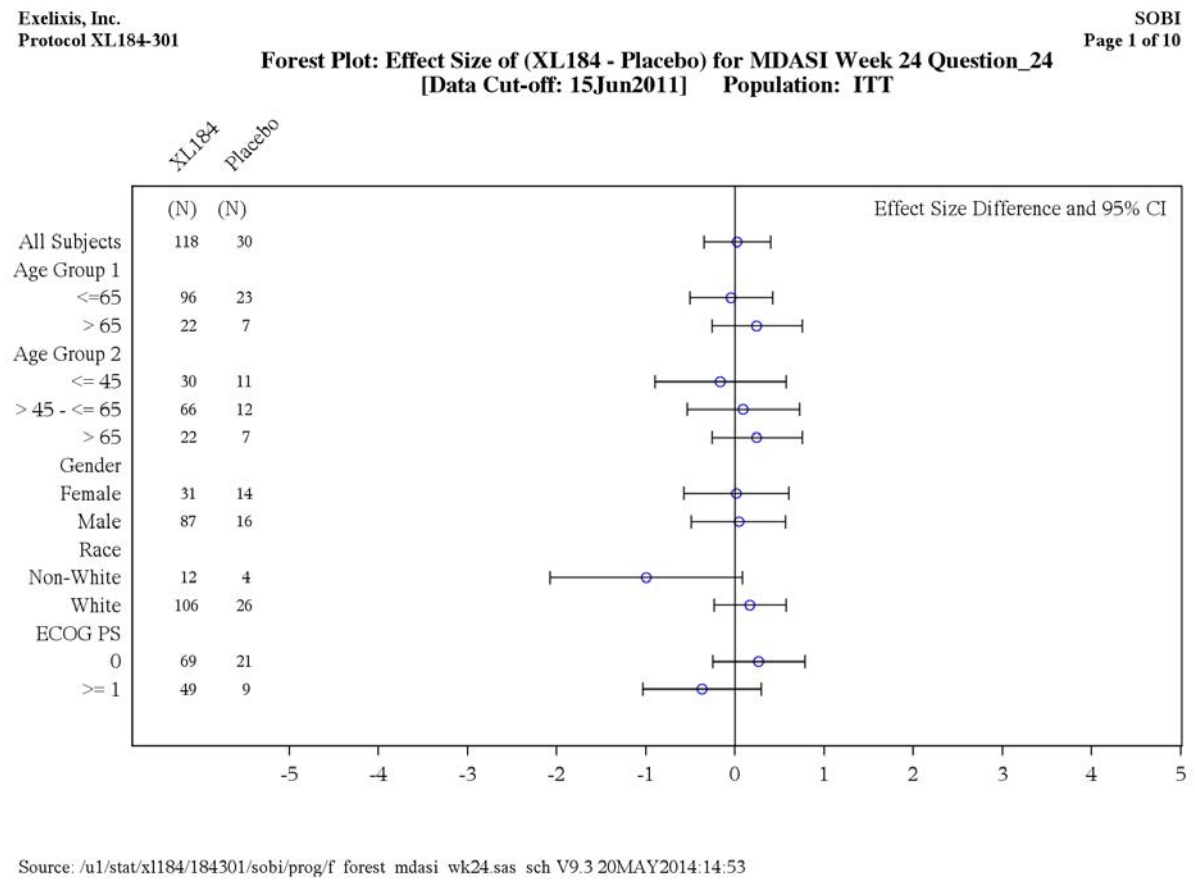


Abbildung 4-255: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

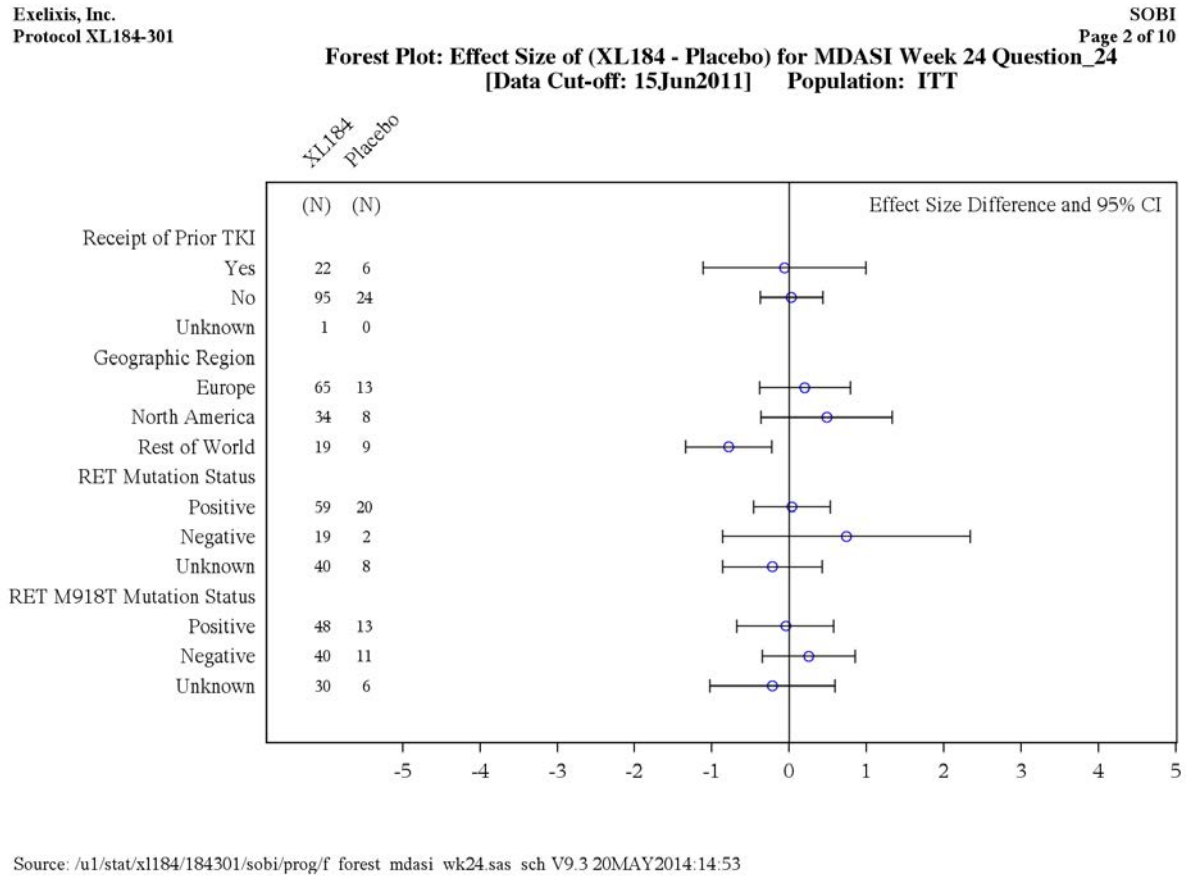


Abbildung 4-256: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

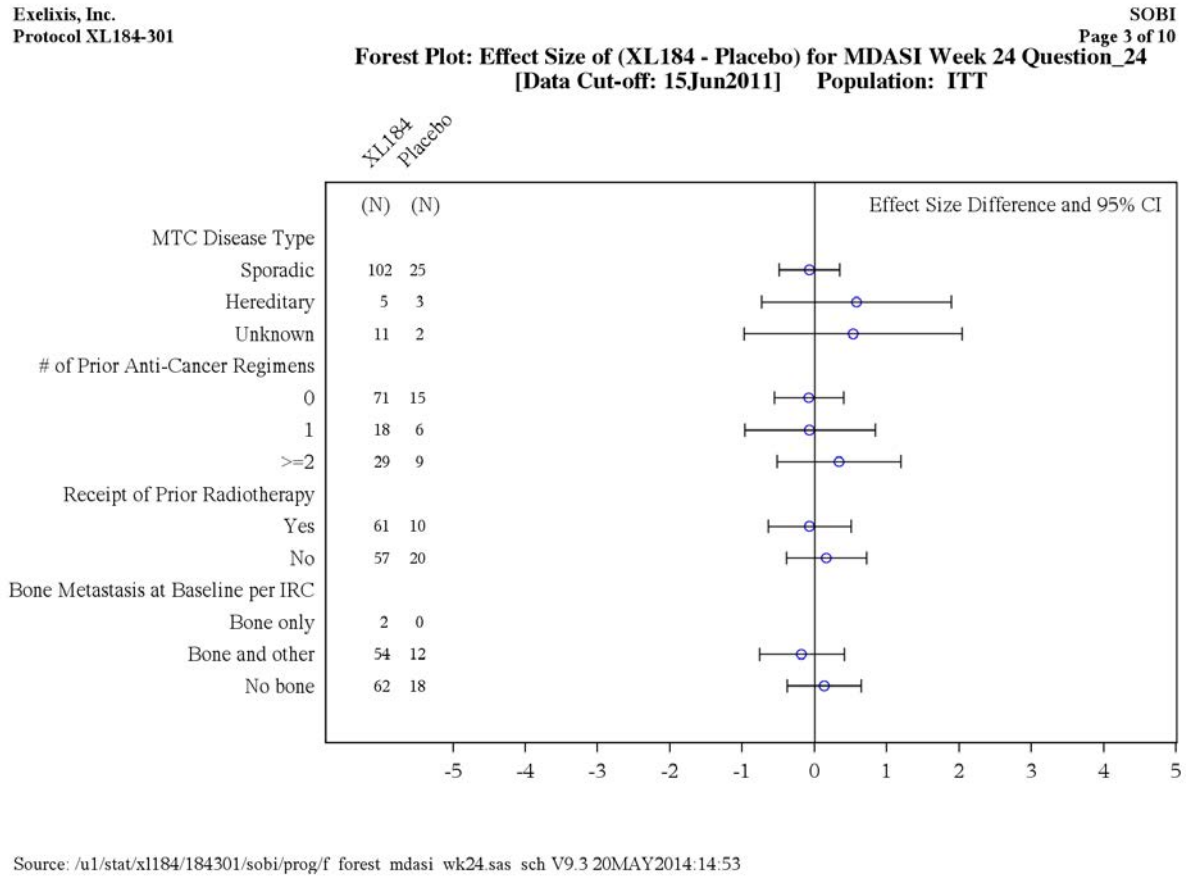


Abbildung 4-257: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

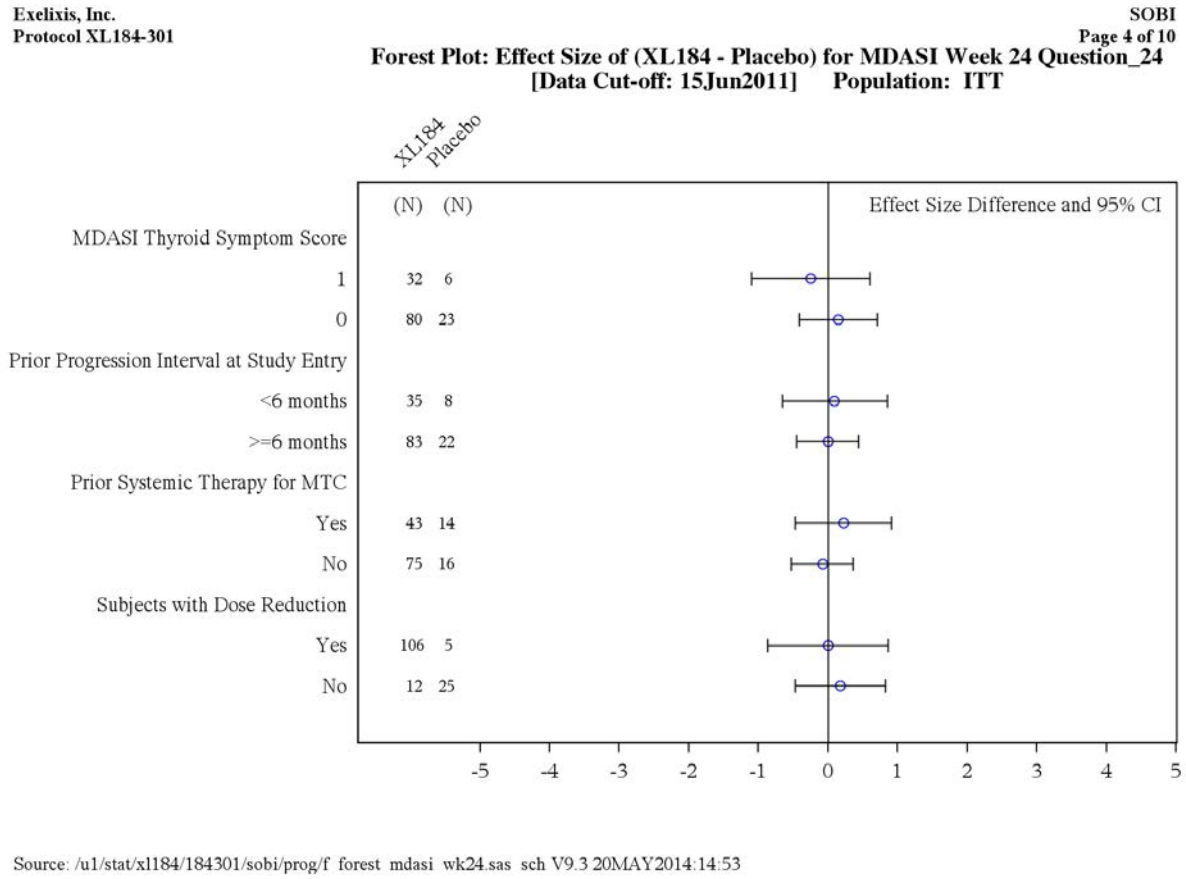


Abbildung 4-258: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

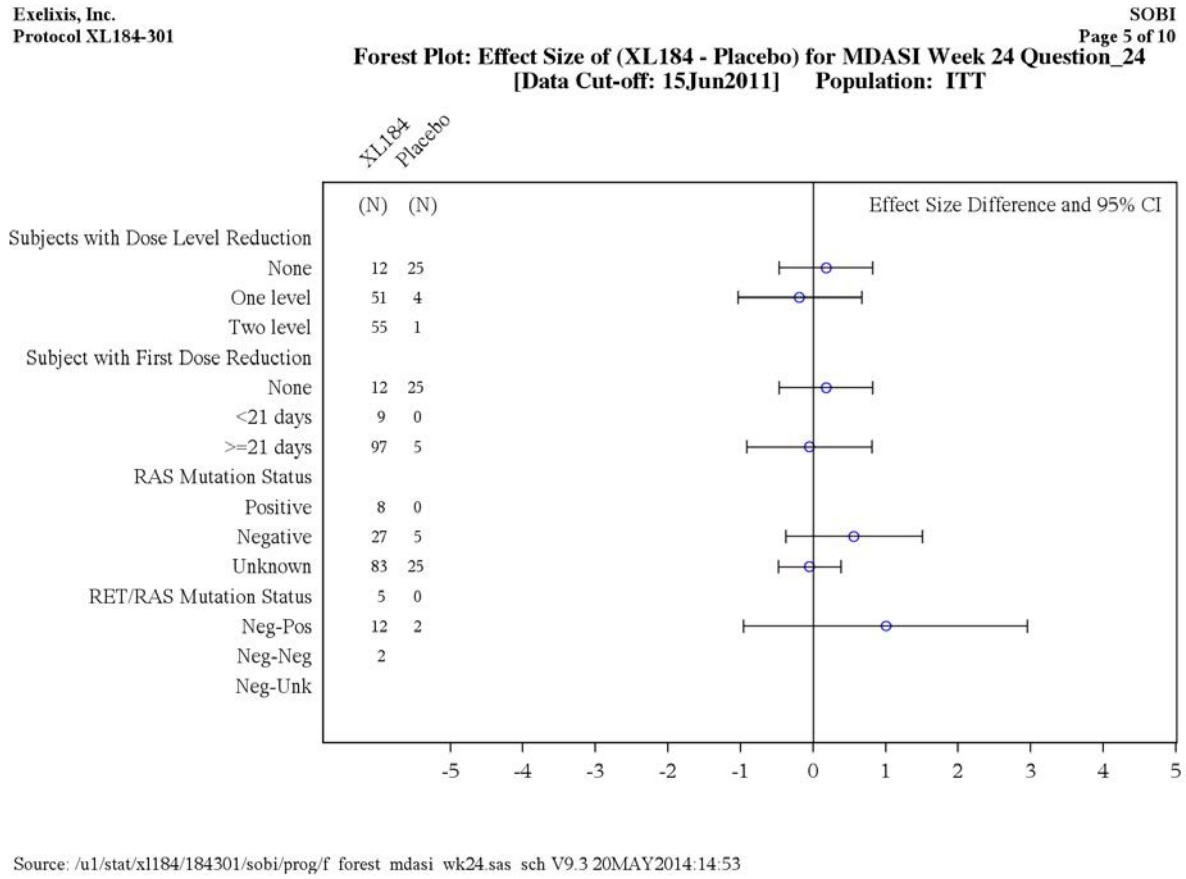


Abbildung 4-259: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Gehen, Woche 24

Quelle: f8.1_q24_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-359: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Gehen, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt								
	196	133	118	101	32	30		
	2,65	3,30	1,04	2,34	2,97	0,97		
	(3,16)	(3,11)	(0,50; 1,59)	(2,97)	(3,58)	(-0,01; 1,94)	0,02	
			0,34			0,31	(-0,35; 0,40)	
			0,0002			0,0514	0,8988	
Altersgruppe 1								
								0,5271
<= 65	156	107	96	80	24	23		
	2,76	3,48	1,07	2,33	3,42	1,22		
	(3,16)	(3,18)	(0,43; 1,72)	(2,95)	(3,67)	(-0,01; 2,44)	-0,05	
			0,35			0,39	(-0,51; 0,42)	
			0,0014			0,0509	0,8425	
> 65	40	26	22	21	8	7		
	2,20	2,58	0,91	2,38	1,63	0,14		
	(3,15)	(2,77)	(0,10; 1,72)	(3,12)	(3,11)	(-1,31; 1,60)	0,24	
			0,29			0,05	(-0,26; 0,75)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0293			0,8182	0,3276	
Altersgruppe 2								
								0,7283
<=45	49	34	30	30	12	11		
	2,76	3,82	1,33	2,33	3,58	1,82		
	(2,97)	(2,75)	(0,25; 2,42)	(2,71)	(3,85)	(-0,28; 3,92)	-0,17	
			0,46			0,63	(-0,90; 0,57)	
			0,0177			0,0825	0,6450	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	2,77	3,32	0,95	2,32	3,25	0,67		
	(3,26)	(3,37)	(0,14; 1,77)	(3,12)	(3,65)	(-0,94; 2,28)	0,09	
			0,30			0,21	(-0,54; 0,72)	
			0,0228			0,3818	0,7767	
> 65	40	26	22	21	8	7		
	2,20	2,58	0,91	2,38	1,63	0,14		
	(3,15)	(2,77)	(0,10; 1,72)	(3,12)	(3,11)	(-1,31; 1,60)	0,24	
			0,29			0,05	(-0,26; 0,75)	
			0,0293			0,8182	0,3276	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Geschlecht								
								0,9508
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	2,89	3,37	1,03	3,26	4,36	1,00		
	(3,19)	(3,29)	(-0,02; 2,08)	(3,35)	(4,16)	(-0,81; 2,81)	0,01	
			0,32			0,31	(-0,58; 0,60)	
			0,0543			0,2544	0,9731	
Männer	139	95	87	66	18	16		
	2,55	3,27	1,05	1,85	1,89	0,94		
	(3,15)	(3,06)	(0,40; 1,69)	(2,65)	(2,70)	(-0,20; 2,08)	0,04	
			0,35			0,31	(-0,49; 0,56)	
			0,0018			0,1007	0,8915	
Ethnie								
								0,0511
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,24	2,46	0,00	1,91	3,00	3,00		
	(3,13)	(2,07)	(-1,56; 1,56)	(2,74)	(3,67)	(-2,03; 8,03)	-1,00	
			0,00			1,00	(-2,08; 0,08)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			1,0000			0,1540	0,0672	
Kaukasisch	175	120	106	90	27	26		
	2,58	3,39	1,16	2,39	2,96	0,65		
	(3,16)	(3,20)	(0,58; 1,74)	(3,01)	(3,63)	(-0,33; 1,64)	0,16	
			0,37			0,21	(-0,24; 0,57)	
			0,0001			0,1826	0,4285	
ECOG-PS								
								0,1291
0	113	76	69	53	21	21		
	2,07	3,01	1,30	1,28	1,57	0,57		
	(2,98)	(3,18)	(0,60; 2,01)	(2,26)	(3,01)	(-0,62; 1,76)	0,26	
			0,47			0,21	(-0,25; 0,78)	
			0,0004			0,3293	0,3073	
>1	83	57	49	48	11	9		
	3,43	3,68	0,67	3,50	5,64	1,89		
	(3,24)	(3,01)	(-0,20; 1,54)	(3,25)	(3,11)	(-0,01; 3,79)	-0,37	
			0,21			0,58	(-1,04; 0,29)	
			0,1263			0,0511	0,2619	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,8641
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,28	3,14	0,82	2,25	2,17	1,00		
	(2,79)	(2,55)	(-0,39; 2,02)	(2,88)	(4,02)	(-3,79; 5,79)	-0,06	
			0,29			0,35	(-1,12; 0,99)	
			0,1728			0,6142	0,9015	
Nein	157	104	95	76	26	24		
	2,66	3,28	1,03	2,34	3,15	0,96		
	(3,19)	(3,21)	(0,42; 1,64)	(3,04)	(3,53)	(0,11; 1,81)	0,02	
			0,33			0,30	(-0,38; 0,43)	
			0,0012			0,0286	0,9100	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,67	10,00	7,00	4,00				
	(3,51)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
								0,0344
Europa	113	72	65	55	14	13		
	2,85	4,07	1,49	2,87	2,71	0,85		
	(3,22)	(3,34)	(0,72; 2,26)	(3,17)	(2,97)	(-1,05; 2,74)	0,20	
			0,47			0,26	(-0,39; 0,79)	
			0,0003			0,3492	0,4976	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	2,00	2,62	1,06	0,77	0,00	-0,13		
	(2,83)	(2,74)	(0,04; 2,07)	(1,63)	(0,00)	(-0,42; 0,17)	0,48	
			0,43			-0,05	(-0,37; 1,33)	
			0,0416			0,3506	0,2622	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	3,19	1,89	-0,53	3,60	6,33	2,11		
	(3,42)	(2,13)	(-1,51; 0,46)	(3,25)	(3,54)	(0,06; 4,16)	-0,79	
			-0,16			0,63	(-1,34; -0,23	
			0,2750			0,0449	0,0076	
RET-Mutationsstatus								
								0,4891

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Positiv	97	67	59	58	21	20		
	2,79	3,30	1,15	2,47	2,62	1,05		
	(3,29)	(2,99)	(0,36; 1,95)	(2,99)	(3,49)	(-0,39; 2,49)	0,03	
			0,36			0,33	(-0,46; 0,53)	
			0,0053			0,1425	0,8973	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	2,07	4,09	2,21	1,80	5,00	0,00		
	(2,74)	(3,36)	(0,70; 3,72)	(3,61)	(7,07)	(0,00; 0,00)	0,74	
			0,74			0,00	(-0,86; 2,34)	
			0,0066			n. b.	0,3424	
Unbekannt	69	43	40	33	9	8		
	2,70	2,88	0,33	2,27	3,33	1,00		
	(3,14)	(3,16)	(-0,52; 1,17)	(2,82)	(3,39)	(-0,26; 2,26)	-0,22	
			0,11			0,33	(-0,86; 0,42)	
			0,4401			0,1036	0,4887	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,6278
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	2,60	3,49	1,52	2,20	3,00	1,69		
	(3,28)	(3,12)	(0,66; 2,38)	(2,79)	(3,86)	(-0,49; 3,88)	-0,05	
			0,49			0,54	(-0,68; 0,57)	
			0,0008			0,1172	0,8602	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	2,90	3,53	0,73	2,30	2,67	-0,09		
	(3,24)	(3,08)	(-0,29; 1,74)	(3,35)	(3,75)	(-0,73; 0,54)	0,25	
			0,22			-0,03	(-0,35; 0,85)	
			0,1571			0,7560	0,4073	
Unbekannt	53	35	30	30	6	6		
	2,40	2,71	0,70	2,57	3,50	1,33		
	(2,90)	(3,16)	(-0,32; 1,72)	(2,90)	(3,02)	(-0,25; 2,91)	-0,22	
			0,24			0,46	(-1,03; 0,59)	
			0,1691			0,0822	0,5861	
MTC-Form								
								0,4729
Sporadisch	171	114	102	84	27	25		
	2,65	3,24	0,89	2,23	3,26	1,12		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,17)	(3,13)	(0,32; 1,47)	(2,84)	(3,78)	(-0,04; 2,28)	-0,07	
			0,29			0,37	(-0,49; 0,35)	
			0,0028			0,0585	0,7268	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	2,60	3,57	2,00	2,75	1,67	0,33		
	(2,46)	(2,76)	(-1,17; 5,17)	(3,33)	(2,08)	(-1,10; 1,77)	0,58	
			0,70			0,12	(-0,73; 1,89)	
			0,1543			0,4226	0,3206	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,67	3,75	2,00	3,00	1,00	0,00		
	(3,60)	(3,39)	(-0,35; 4,35)	(4,03)	(1,41)	(-12,7; 12,71)	0,53	
			0,53			0,00	(-0,98; 2,04)	
			0,0868			1,0000	0,4547	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,6239
0	117	79	71	53	17	15		
	2,55	2,95	0,75	2,04	2,88	1,00		
	(3,06)	(2,97)	(0,12; 1,37)	(3,09)	(3,82)	(-0,34; 2,34)	-0,08	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,24			0,33	(-0,56; 0,40)	
			0,0199			0,1318	0,7327	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,78	3,24	0,44	2,78	2,83	0,67		
	(3,52)	(3,32)	(-1,31; 2,19)	(3,02)	(3,37)	(0,12; 1,21)	-0,07	
			0,13			0,20	(-0,97; 0,84)	
			0,5989			0,0250	0,8806	
>=2	47	33	29	30	9	9		
	2,81	4,18	2,14	2,60	3,22	1,11		
	(3,19)	(3,24)	(0,91; 3,37)	(2,76)	(3,63)	(-1,78; 4,00)	0,34	
			0,70			0,37	(-0,52; 1,19)	
			0,0013			0,4008	0,4273	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,5748
Ja	98	68	61	47	12	10		
	2,89	2,91	0,66	3,00	2,42	0,90		
	(3,42)	(3,06)	(-0,11; 1,42)	(3,26)	(3,58)	(-0,24; 2,04)	-0,07	
			0,19			0,27	(-0,64; 0,50)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0905			0,1081	0,8014	
Nein	98	65	57	54	20	20		
	2,41	3,71	1,46	1,76	3,30	1,00		
	(2,86)	(3,15)	(0,67; 2,24)	(2,60)	(3,63)	(-0,42; 2,42)	0,16	
			0,53			0,36	(-0,39; 0,72)	
			0,0004			0,1558	0,5559	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,4280
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	0,50	5,00	4,50	5,00				
	(0,71)	(1,41)	(-1,85; 10,85)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,0704			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	61	54	46	13	12		
	2,66	2,74	0,94	2,96	3,92	1,50		
	(3,13)	(2,77)	(0,19; 1,70)	(3,11)	(3,95)	(-0,66; 3,66)	-0,18	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,30			0,48	(-0,76; 0,41)	
			0,0146			0,1544	0,5466	
Keine Knochenmetastasen	95	70	62	54	19	18		
	2,71	3,74	1,02	1,76	2,32	0,61		
	(3,22)	(3,36)	(0,21; 1,82)	(2,77)	(3,25)	(-0,36; 1,58)	0,13	
			0,33			0,20	(-0,38; 0,64)	
			0,0141			0,2000	0,6086	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,4399
Hoch	57	32	32	21	6	6		
	5,16	4,31	-0,22	6,38	6,83	0,50		
	(3,19)	(3,11)	(-1,20; 0,77)	(1,91)	(2,93)	(-2,37; 3,37)	-0,25	
			-0,08			0,17	(-1,10; 0,60)	
			0,6538			0,6734	0,5582	
Niedrig	127	80	80	78	23	23		
	1,55	2,79	1,43	1,13	1,78	1,09		
	(2,41)	(2,93)	(0,82; 2,03)	(2,01)	(2,97)	(-0,07; 2,25)	0,15	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,63			0,48	(-0,41; 0,71)	
			<0,0001			0,0645	0,5976	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,8188
<6 Monate	67	39	35	30	9	8		
	2,93	3,56	1,17	2,60	4,11	0,88		
	(3,33)	(3,37)	(0,07; 2,27)	(3,01)	(3,48)	(-1,19; 2,94)	0,09	
			0,36			0,27	(-0,66; 0,85)	
			0,0371			0,3506	0,8074	
≥ 6 Monate	127	94	83	70	23	22		
	2,53	3,19	0,99	2,26	2,52	1,00		
	(3,08)	(3,01)	(0,36; 1,62)	(2,98)	(3,59)	(-0,20; 2,20)	-0,00	
			0,32			0,33	(-0,45; 0,44)	
			0,0026			0,0979	0,9860	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,4444
Ja	71	49	43	46	14	14		
	2,59	3,71	1,58	2,50	2,71	0,93		

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
	(3,10)	(3,25)	(0,52; 2,65)	(2,77)	(3,24)	(-0,79; 2,65)	0,22	
			0,53			0,31	(-0,47; 0,91)	
			0,0045			0,2636	0,5292	
Nein	125	84	75	55	18	16		
	2,68	3,06	0,73	2,20	3,17	1,00		
	(3,20)	(3,02)	(0,13; 1,34)	(3,15)	(3,90)	(-0,25; 2,25)	-0,08	
			0,23			0,31	(-0,53; 0,36)	
			0,0185			0,1077	0,7093	
RAS Mutationsstatus								
								0,2304
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	4,18	3,30	-0,50	3,50				
	(3,54)	(2,91)	(-2,40; 1,40)	(4,95)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			-0,14			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5527			n. b.	n. b.	
Negativ	45	31	27	14	5	5		
	2,47	3,74	1,33	2,50	4,00	-0,40		
	(2,98)	(3,49)	(0,12; 2,55)	(3,46)	(4,42)	(-2,66; 1,86)	0,56	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,43			-0,13	(-0,38; 1,50)	
			0,0323			0,6483	0,2335	
Unbekannt	140	92	83	85	27	25		
	2,59	3,15	1,10	2,28	2,78	1,24		
	(3,17)	(3,02)	(0,44; 1,75)	(2,89)	(3,47)	(0,13; 2,35)	-0,05	
			0,36			0,40	(-0,48; 0,38)	
			0,0013			0,0297	0,8301	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	2,88	2,57	0,80	3,50				
	(3,00)	(2,07)	(-0,56; 2,16)	(4,95)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,24			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,1778			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	1,95	5,14	3,00	1,38	5,00	0,00		
	(2,80)	(3,74)	(0,65; 5,35)	(3,50)	(7,07)	(0,00; 0,00)	1,00	
			1,00			0,00	(-0,96; 2,95)	

	Cabozantinib (N=196)			Placebo (N=101)			Unterschiede zwischen Gruppen	
	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke[1] p-Wert[2]	zu Studienbeginn n Mittelwert (SD)	Woche 24 n Mittelwert (SD)	Veränderung n Mittelwert (95% KI) Effektstärke [1] p-Wert [2]	Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]	p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion
			0,0168			n. b.	0,2883	
Neg-Unb	3	2	2					
	0,67	2,00	1,00					
	(1,15)	(0,00)	(-11,7; 13,71)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q24.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

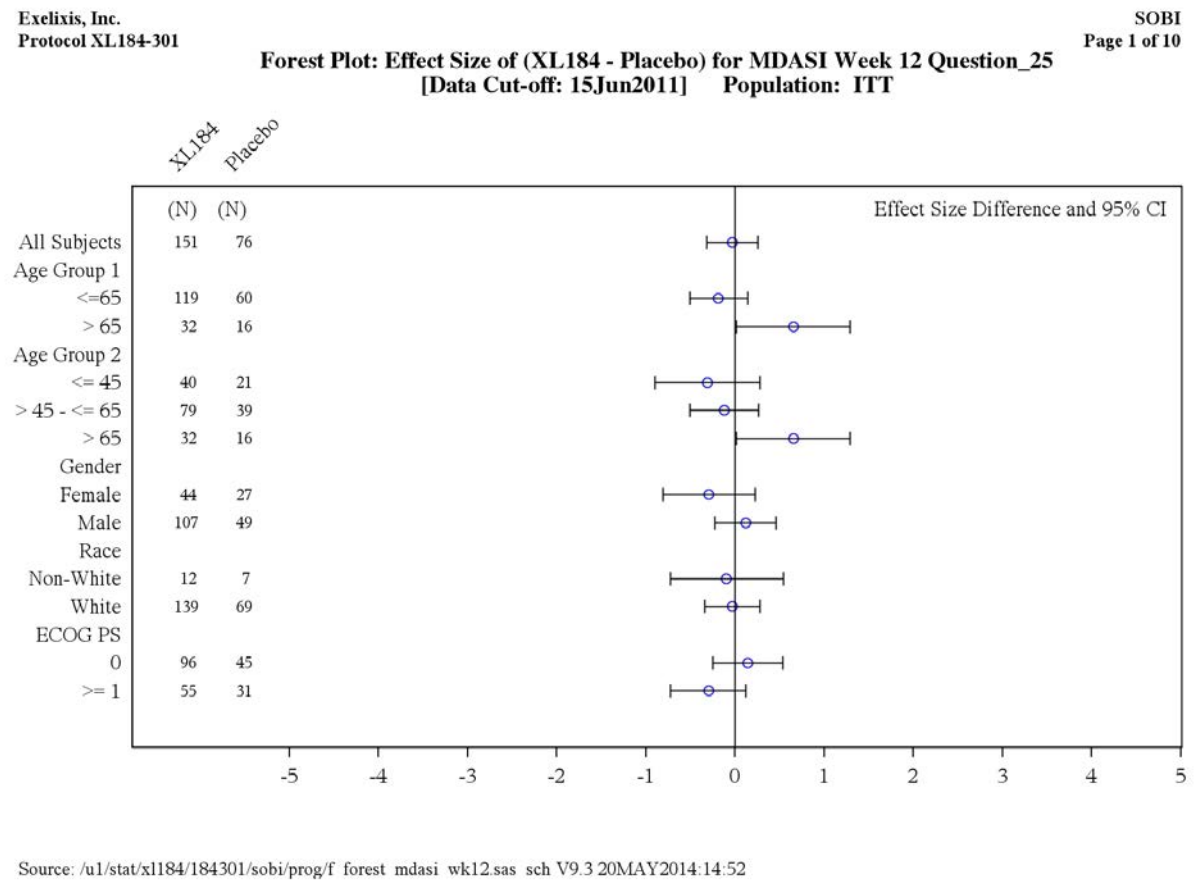


Abbildung 4-260: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

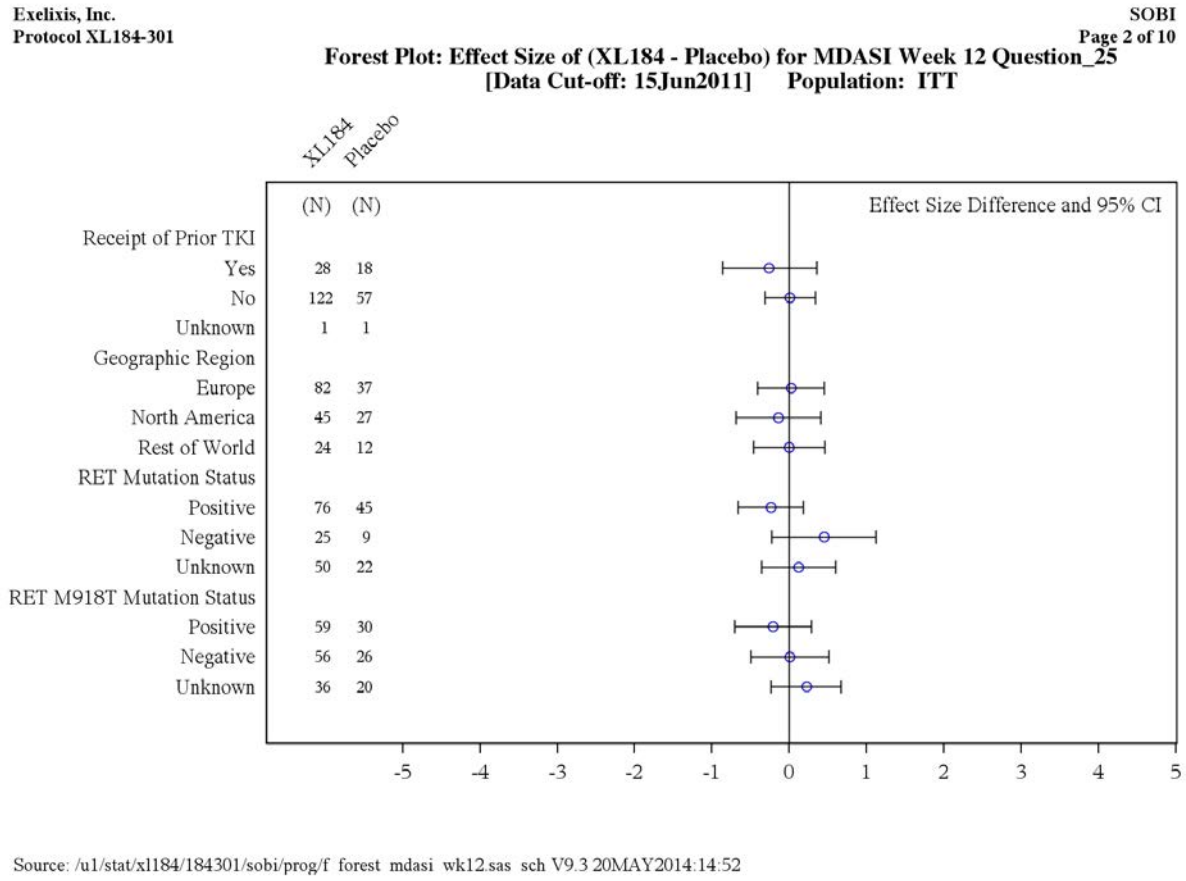


Abbildung 4-261: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

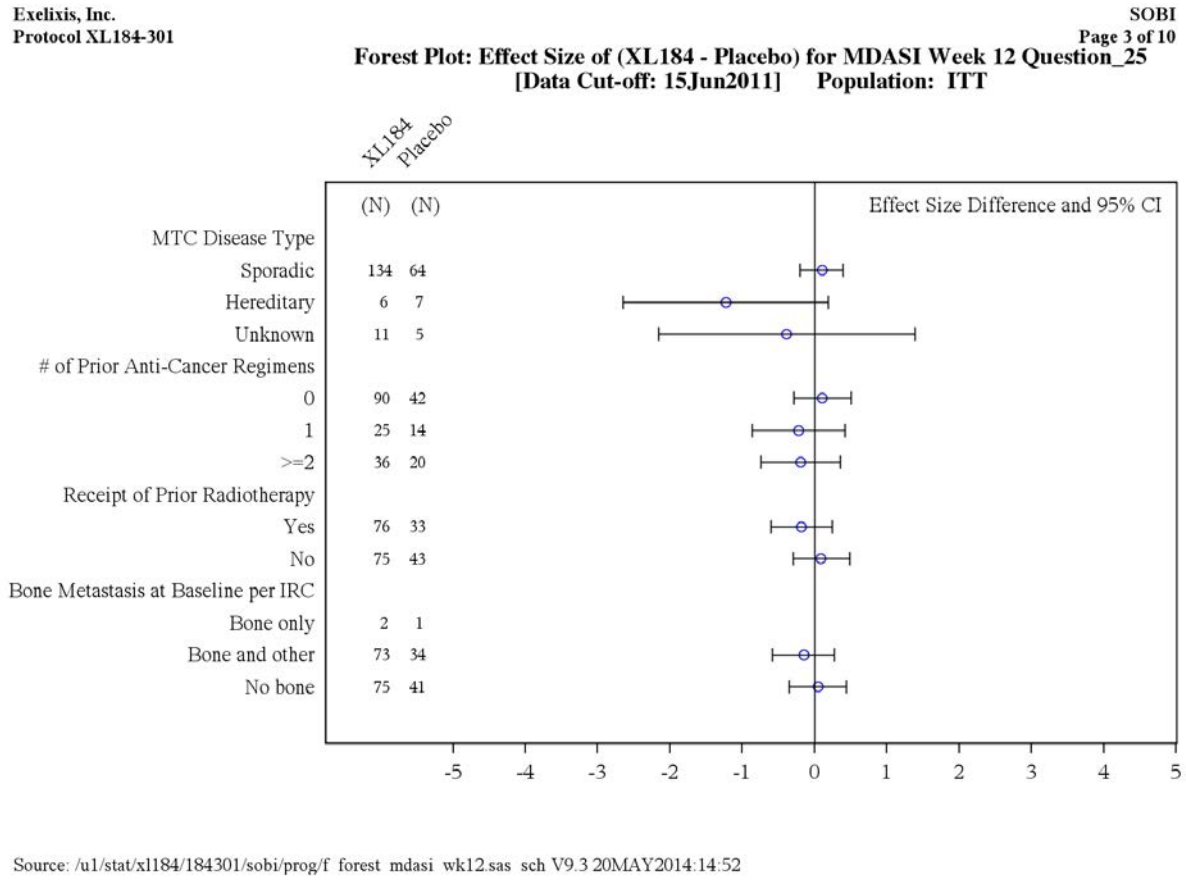


Abbildung 4-262: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

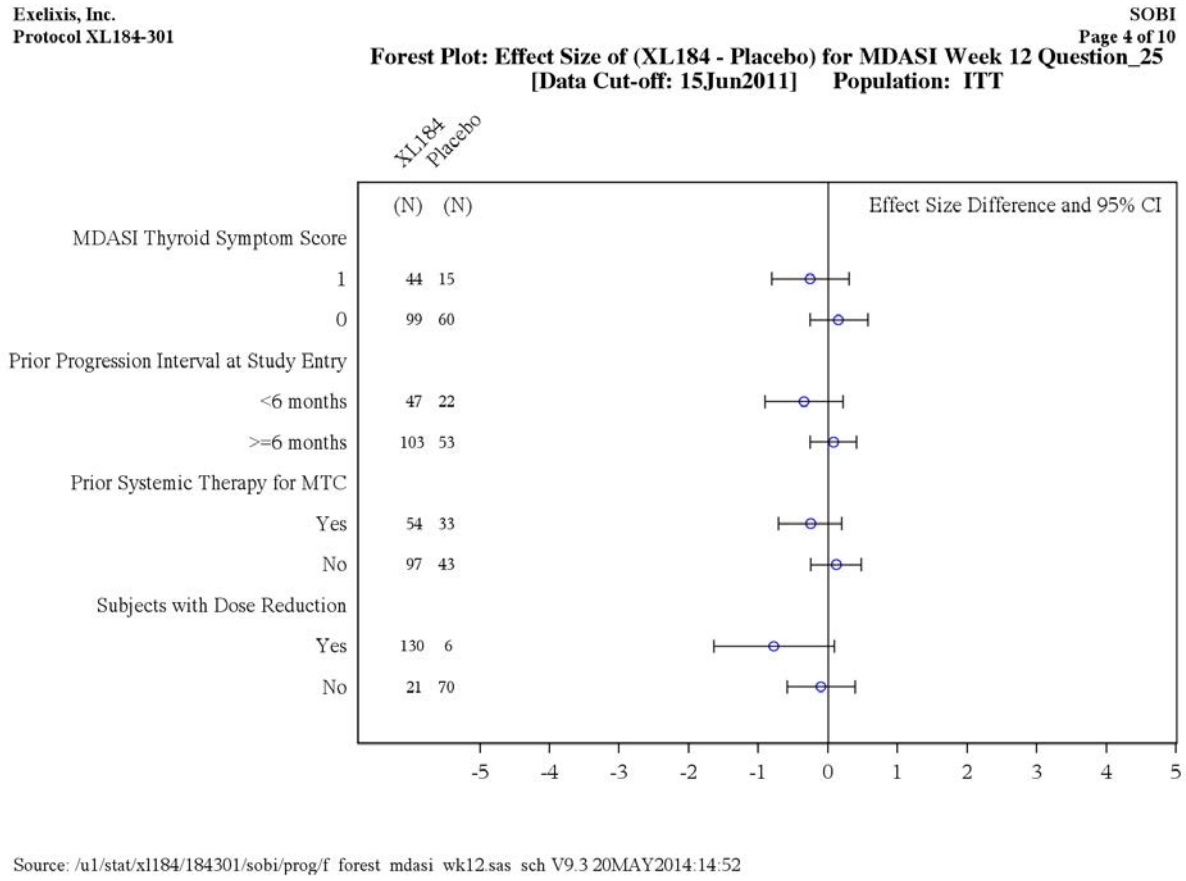


Abbildung 4-263: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

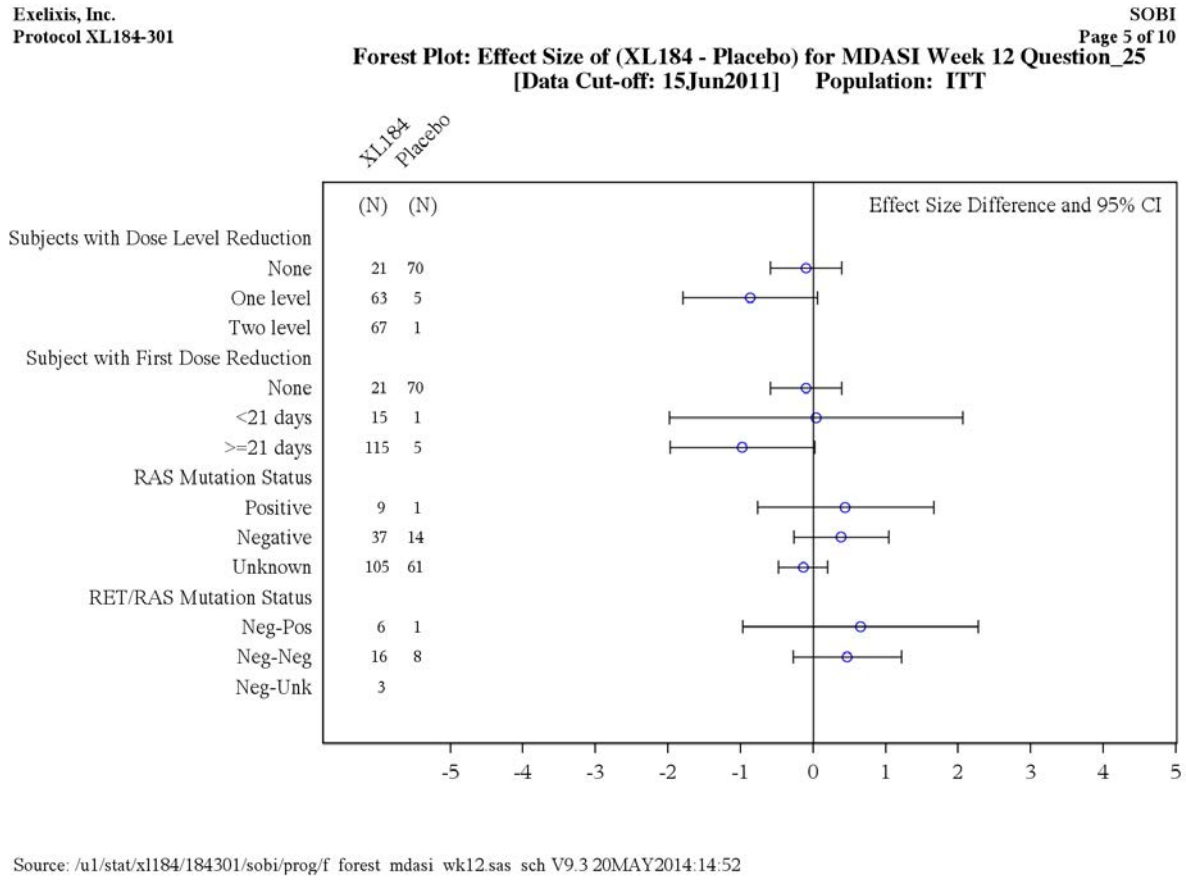


Abbildung 4-264: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk12

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-360: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 12 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	169	151	101	82	76		
	2,86	3,67	0,74	2,53	3,18	0,83		
	(3,07)	(3,20)	(0,23;1,24)	(2,98)	(3,32)	(0,12;1,53)	-0,03	
			0,24			0,27	(-0,32;0,25)	
			0,0049			0,0219	0,8317	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Altersgruppe 1								
								0,0332
≤ 65	156	131	119	80	63	60		
	3,09	3,72	0,47	2,75	3,56	1,05		
	(3,17)	(3,27)	(-0,11;1,05)	(3,00)	(3,46)	(0,22;1,88)	-0,19	
			0,15			0,34	(-0,51;0,14)	
			0,1121			0,0136	0,2549	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	1,98	3,50	1,72	1,71	1,95	0,00		
	(2,53)	(2,98)	(0,71;2,73)	(2,85)	(2,48)	(-1,36;1,36)	0,65	
			0,65			0,00	(0,01;1,29)	
			0,0016			1,0000	0,0454	
Altersgruppe 2								
								0,0924
≤45	49	44	40	30	23	21		
	3,04	3,59	0,50	2,67	3,74	1,43		
	(3,12)	(3,01)	(-0,58;1,58)	(2,88)	(3,37)	(-0,03;2,89)	-0,31	
			0,16			0,47	(-0,90;0,28)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,3544			0,0543	0,3031	
45 - 65	107	87	79	50	40	39		
	3,11	3,78	0,46	2,80	3,45	0,85		
	(3,20)	(3,40)	(-0,25;1,16)	(3,09)	(3,55)	(-0,20;1,89)	-0,12	
			0,14			0,27	(-0,51;0,26)	
			0,2011			0,1086	0,5298	
> 65	40	38	32	21	19	16		
	1,98	3,50	1,72	1,71	1,95	0,00		
	(2,53)	(2,98)	(0,71;2,73)	(2,85)	(2,48)	(-1,36;1,36)	0,65	
			0,65			0,00	(0,01;1,29)	
			0,0016			1,0000	0,0454	
Geschlecht								
								0,1715
Frauen	57	52	44	35	29	27		
	3,05	3,85	0,70	2,54	3,86	1,63		
	(3,16)	(3,29)	(-0,35;1,75)	(3,03)	(3,86)	(0,44;2,82)	-0,30	
			0,23			0,52	(-0,81;0,22)	
			0,1832			0,0093	0,2549	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Männer	139	117	107	66	53	49		
	2,78	3,59	0,75	2,53	2,81	0,39		
	(3,04)	(3,17)	(0,16;1,33)	(2,98)	(2,96)	(-0,49;1,27)	0,12	
			0,25			0,13	(-0,23;0,46)	
			0,0126			0,3806	0,4954	
Ethnie								
								0,8862
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	8	7		
	3,19	3,23	-0,17	2,82	4,00	0,14		
	(2,89)	(2,89)	(-1,57;1,24)	(3,54)	(3,30)	(-1,21;1,50)	-0,10	
			-0,05			0,05	(-0,73;0,54)	
			0,7986			0,8049	0,7462	
Kaukasisch	175	156	139	90	74	69		
	2,82	3,71	0,81	2,50	3,09	0,90		
	(3,10)	(3,23)	(0,27;1,35)	(2,93)	(3,33)	(0,13;1,67)	-0,03	
			0,27			0,30	(-0,34;0,28)	
			0,0035			0,0228	0,8568	
ECOG-PS								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1434
0	113	103	96	53	48	45		
	2,67	3,54	0,88	1,79	2,33	0,44		
	(3,22)	(3,18)	(0,21;1,54)	(2,60)	(3,16)	(-0,56;1,44)	0,14	
			0,29			0,15	(-0,25;0,53)	
			0,0106			0,3751	0,4714	
>=1	83	66	55	48	34	31		
	3,12	3,86	0,49	3,35	4,38	1,39		
	(2,86)	(3,23)	(-0,30;1,28)	(3,18)	(3,20)	(0,41;2,36)	-0,30	
			0,16			0,47	(-0,73;0,12)	
			0,2205			0,0068	0,1636	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,5283
Ja	36	35	28	24	18	18		
	2,50	3,51	0,43	2,38	3,17	1,11		
	(2,63)	(3,02)	(-0,51;1,37)	(2,67)	(3,71)	(-0,34;2,56)	-0,26	
			0,16			0,42	(-0,86;0,35)	
			0,3581			0,1234	0,3937	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Nein	157	132	122	76	63	57		
	2,87	3,66	0,78	2,59	3,21	0,75		
	(3,13)	(3,23)	(0,19;1,37)	(3,11)	(3,25)	(-0,09;1,60)	0,01	
			0,25			0,24	(-0,32;0,34)	
			0,0105			0,0793	0,9631	
Unbekannt	3	2	1	1	1	1		
	6,67	7,00	4,00	2,00	2,00	0,00		
	(3,06)	(4,24)	(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								
								0,8840
Europa	113	90	82	55	40	37		
	2,82	3,90	0,88	2,71	3,25	0,81		
	(3,06)	(3,27)	(0,18;1,58)	(2,97)	(3,40)	(-0,38;2,00)	0,02	
			0,29			0,27	(-0,41;0,45)	
			0,0148			0,1760	0,9186	
Nordamerika	57	55	45	31	29	27		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	3,19	3,58	0,51	2,00	2,83	0,93		
	(3,13)	(3,18)	(-0,54;1,56)	(2,57)	(3,27)	(-0,26;2,11)	-0,14	
			0,17			0,31	(-0,69;0,41)	
			0,3327			0,1192	0,6093	
Restliche Welt	26	24	24	15	13	12		
	2,31	3,00	0,67	3,00	3,77	0,67		
	(3,04)	(2,98)	(-0,33;1,67)	(3,78)	(3,32)	(-0,25;1,58)	0,00	
			0,20			0,20	(-0,46;0,46)	
			0,1817			0,1360	1,0000	
RET-Mutationsstatus								
								0,2230
Positiv	97	84	76	58	48	45		
	2,77	3,19	0,37	2,78	3,65	1,09		
	(2,98)	(3,06)	(-0,38;1,12)	(3,01)	(3,55)	(0,03;2,14)	-0,24	
			0,12			0,36	(-0,66;0,18)	
			0,3297			0,0432	0,2569	
Negativ	30	29	25	10	9	9		
	3,23	3,90	0,88	3,20	2,44	-0,56		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,11)	(3,00)	(-0,39;2,15)	(3,52)	(3,40)	(-1,65;0,54)	0,45	
			0,27			-0,17	(-0,23;1,12)	
			0,1651			0,2755	0,1895	
Unbekannt	69	56	50	33	25	22		
	2,83	4,27	1,22	1,91	2,56	0,86		
	(3,21)	(3,44)	(0,36;2,08)	(2,73)	(2,75)	(-0,27;1,99)	0,12	
			0,40			0,28	(-0,36;0,60)	
			0,0061			0,1272	0,6303	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,5158
Positiv	75	64	59	41	33	30		
	2,47	3,22	0,78	2,63	3,70	1,40		
	(2,91)	(2,96)	(-0,07;1,63)	(2,84)	(3,52)	(0,25;2,55)	-0,21	
			0,27			0,48	(-0,71;0,28)	
			0,0722			0,0184	0,3903	
Negativ	68	62	56	30	27	26		
	3,56	3,74	0,29	2,40	2,81	0,27		
	(3,16)	(3,20)	(-0,60;1,17)	(3,27)	(3,40)	(-1,23;1,77)	0,01	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,09			0,08	(-0,50;0,51)	
			0,5199			0,7149	0,9839	
Unbekannt	53	43	36	30	22	20		
	2,53	4,23	1,36	2,53	2,86	0,70		
	(3,09)	(3,49)	(0,45;2,27)	(2,97)	(2,93)	(-0,25;1,65)	0,22	
			0,45			0,23	(-0,24;0,67)	
			0,0044			0,1393	0,3422	
MTC-Form								
								0,0676
Sporadisch	171	150	134	84	70	64		
	2,83	3,61	0,81	2,65	3,10	0,52		
	(3,13)	(3,20)	(0,28;1,34)	(3,04)	(3,19)	(-0,22;1,25)	0,10	
			0,26			0,17	(-0,20;0,39)	
			0,0028			0,1638	0,5202	
Hereditär	10	7	6	8	7	7		
	3,50	4,43	-0,50	2,38	5,14	3,29		
	(3,27)	(3,78)	(-3,73;2,73)	(2,83)	(4,56)	(-0,36;6,94)	-1,23	
			-0,16			1,06	(-2,65;0,19)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,7075			0,0698	0,0838	
Unbekannt	15	12	11	9	5	5		
	2,80	3,92	0,45	1,56	1,60	1,40		
	(2,34)	(3,09)	(-2,27;3,18)	(2,60)	(2,61)	(-2,07;4,87)	-0,39	
			0,19			0,57	(-2,16;1,39)	
			0,7181			0,3251	0,6466	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,5931
0	117	98	90	53	47	42		
	2,84	3,50	0,70	2,42	2,87	0,38		
	(3,08)	(2,99)	(0,00;1,40)	(3,25)	(3,01)	(-0,66;1,42)	0,10	
			0,22			0,12	(-0,29;0,50)	
			0,0499			0,4652	0,6104	
1	32	29	25	18	14	14		
	2,53	3,69	0,72	2,11	3,43	1,36		
	(3,04)	(3,36)	(-0,32;1,76)	(2,70)	(3,86)	(-0,46;3,18)	-0,22	
			0,25			0,46	(-0,86;0,42)	
			0,1669			0,1313	0,4938	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
>2	47	42	36	30	21	20		
	3,15	4,05	0,83	3,00	3,71	1,40		
	(3,11)	(3,59)	(-0,24;1,90)	(2,67)	(3,68)	(0,29;2,51)	-0,19	
			0,28			0,47	(-0,74;0,36)	
			0,1234			0,0161	0,4883	
Vorausgehende Radiotherapie								
	98	84	76	47	37	33		
Ja	2,92	3,57	0,63	2,74	3,41	1,18		
	(3,20)	(3,28)	(-0,12;1,38)	(2,87)	(3,10)	(0,18;2,19)	-0,18	
			0,20			0,38	(-0,60;0,24)	
			0,0975			0,0226	0,4046	
	98	84	76	47	37	33		
Nein	98	85	75	54	45	43		
	2,81	3,76	0,84	2,35	3,00	0,56		
	(2,95)	(3,13)	(0,14;1,54)	(3,09)	(3,52)	(-0,45;1,57)	0,09	
			0,28			0,19	(-0,30;0,49)	
			0,0196			0,2702	0,6390	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,6730
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	1	1		
	3,50	7,50	4,00	3,00	5,00	2,00		
	(0,71)	(2,12)	(-8,71;16,71)	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.;n. b.)	
			0,1560			n. b.	0,4544	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	81	73	46	38	34		
	2,91	3,43	0,58	2,74	3,26	1,06		
	(3,15)	(3,24)	(-0,21;1,36)	(3,13)	(3,48)	(0,04;2,08)	-0,15	
			0,18			0,34	(-0,58;0,27)	
			0,1481			0,0430	0,4730	
Keine Knochenmetastasen	95	85	75	54	43	41		
	2,81	3,76	0,75	2,35	3,07	0,61		
	(3,05)	(3,14)	(0,07;1,42)	(2,90)	(3,24)	(-0,42;1,64)	0,05	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,25			0,20	(-0,35;0,44)	
			0,0310			0,2385	0,8181	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,2613
Hoch	57	44	44	21	15	15		
	4,61	4,59	-0,07	5,95	5,93	0,73		
	(3,16)	(3,52)	(-0,96;0,83)	(3,01)	(2,79)	(-0,78;2,25)	-0,26	
			-0,02			0,24	(-0,81;0,30)	
			0,8786			0,3171	0,3584	
Niedrig	127	100	99	78	60	60		
	1,99	3,05	1,24	1,60	2,57	0,87		
	(2,58)	(2,86)	(0,63;1,86)	(2,21)	(3,20)	(0,04;1,70)	0,15	
			0,51			0,35	(-0,26;0,57)	
			0,0001			0,0410	0,4637	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,2057
<6 Monate	67	52	47	30	24	22		
	2,67	3,75	1,06	2,43	3,96	2,05		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,84)	(3,28)	(0,15;1,98)	(2,71)	(3,68)	(0,73;3,36)	-0,35	
			0,38			0,73	(-0,91;0,21)	
			0,0234			0,0040	0,2195	
≥ 6 Monate	127	116	103	70	57	53		
	2,98	3,66	0,58	2,61	2,91	0,34		
	(3,21)	(3,18)	(-0,04;1,21)	(3,11)	(3,14)	(-0,50;1,18)	0,08	
			0,18			0,11	(-0,26;0,41)	
			0,0676			0,4213	0,6490	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,2347
Ja	71	63	54	46	34	33		
	2,73	3,60	0,72	2,63	3,71	1,42		
	(2,88)	(3,30)	(-0,10;1,54)	(2,64)	(3,70)	(0,47;2,38)	-0,25	
			0,26			0,51	(-0,71;0,20)	
			0,0832			0,0049	0,2757	
Nein	125	106	97	55	48	43		
	2,94	3,71	0,74	2,45	2,81	0,37		
	(3,19)	(3,15)	(0,09;1,40)	(3,26)	(3,01)	(-0,65;1,39)	0,12	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,23			0,12	(-0,25;0,48)	
			0,0271			0,4651	0,5381	
RAS Mutationsstatus								
								0,3491
Positiv	11	11	9	2	1	1		
	4,45	4,55	0,67	3,00	0,00	-1,00		
	(3,83)	(2,88)	(-0,77;2,10)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,44	
			0,18			-0,27	(-0,77;1,66)	
			0,3162			n. b.	0,4226	
Negativ	45	43	37	14	15	14		
	2,60	3,65	0,95	3,57	3,67	-0,14		
	(2,64)	(3,18)	(-0,04;1,94)	(3,44)	(3,50)	(-1,84;1,55)	0,38	
			0,33			-0,05	(-0,27;1,04)	
			0,0607			0,8581	0,2469	
Unbekannt	140	115	105	85	66	61		
	2,82	3,59	0,67	2,35	3,12	1,08		
	(3,12)	(3,24)	(0,02;1,31)	(2,91)	(3,30)	(0,28;1,88)	-0,14	
			0,22			0,36	(-0,48;0,20)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0424			0,0087	0,4284	
RET-RAS Mutationsstatus								
								0,8564
Neg-Pos	8	8	6	2	1	1		
	3,13	3,38	1,17	3,00	0,00	-1,00		
	(3,40)	(2,07)	(-0,87;3,20)	(2,83)	n. b.	(n. b.;n. b.)	0,65	
			0,35			-0,30	(-0,97;2,27)	
			0,2009			n. b.	0,3487	
Neg-Neg	19	18	16	8	8	8		
	3,16	4,22	1,06	3,25	2,75	-0,50		
	(3,10)	(3,30)	(-0,65;2,78)	(3,85)	(3,49)	(-1,76;0,76)	0,47	
			0,32			-0,15	(-0,28;1,22)	
			0,2059			0,3807	0,2089	
Neg-Unb	3 4,00 (3,61)	3 3,33 (4,04)	3 -0,67 (-12,4;11,07) n. b. 0,8297	n. b.	n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	(n. b.;n. b.) n. b.	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 12** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK12Q25.pdf Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.								

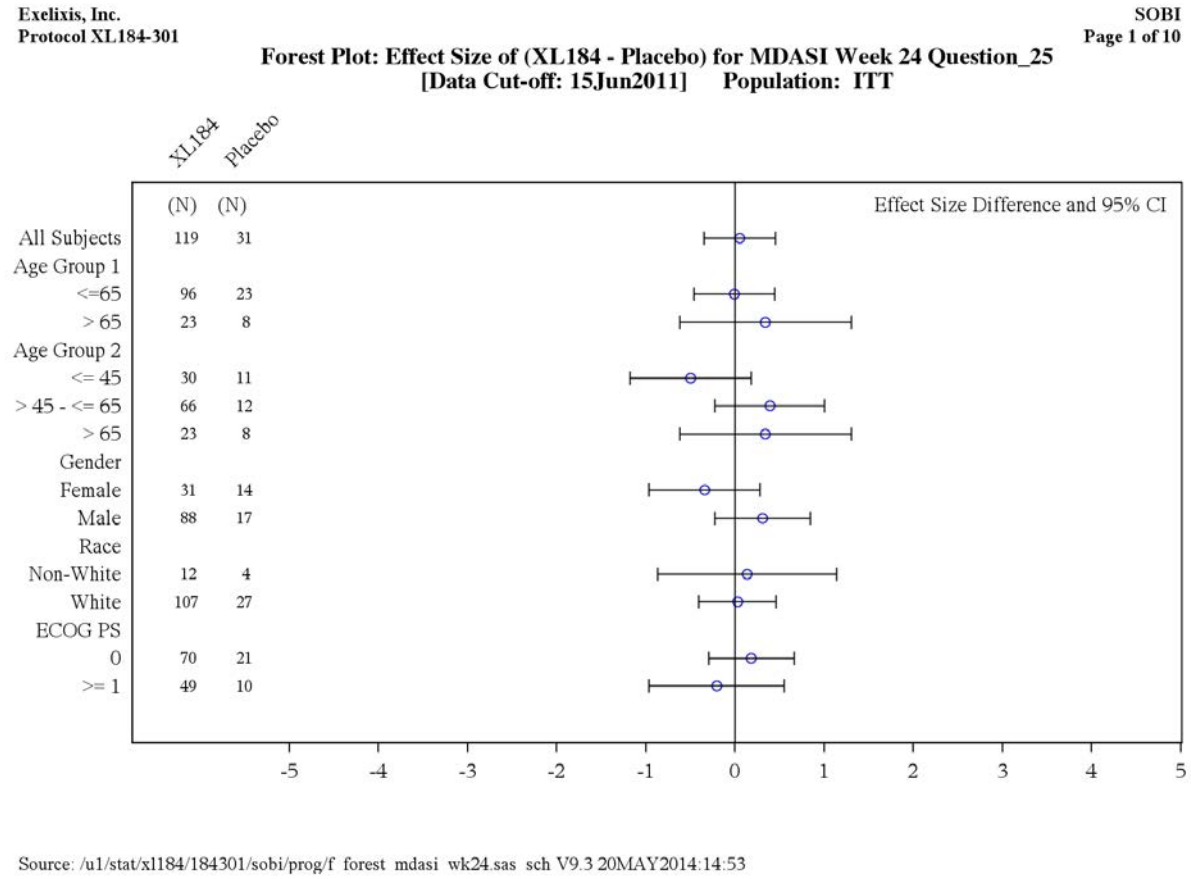


Abbildung 4-265: Forestplot (1/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

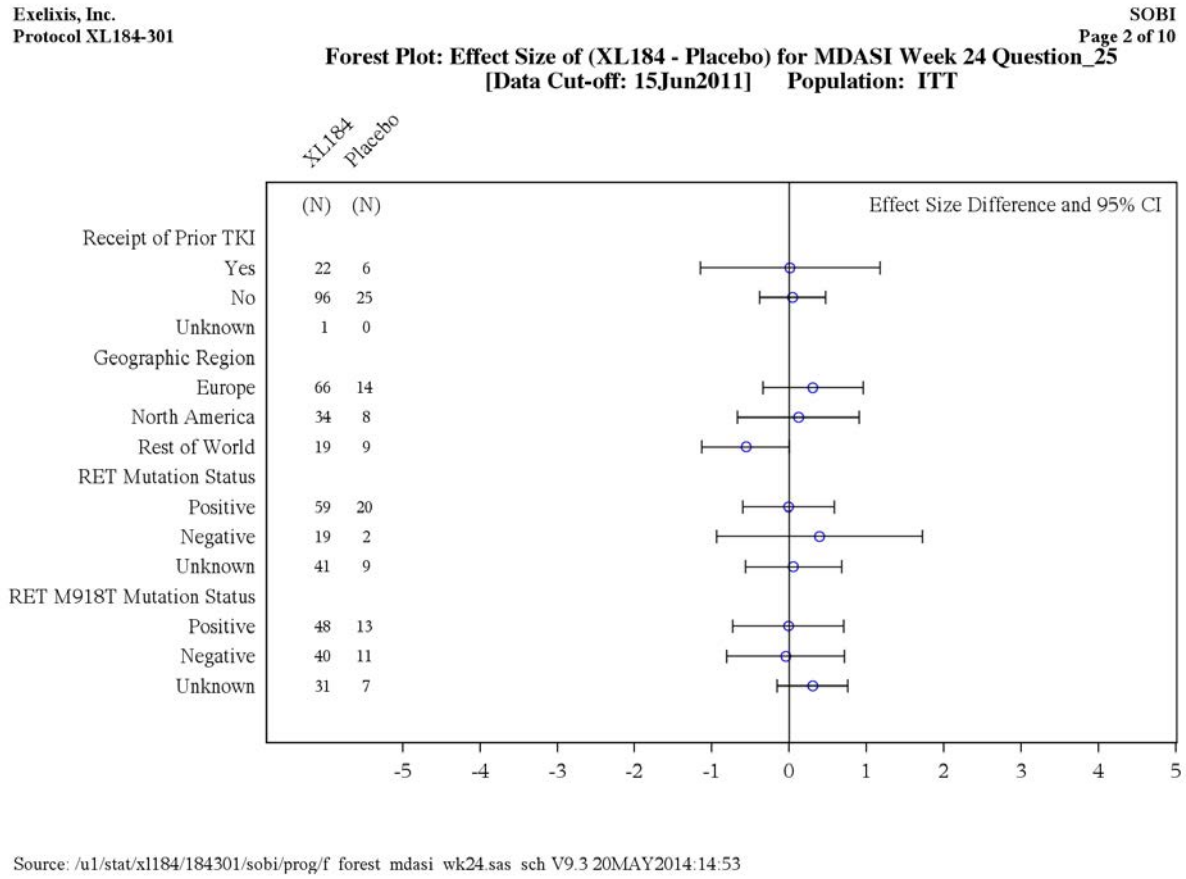


Abbildung 4-266: Forestplot (2/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

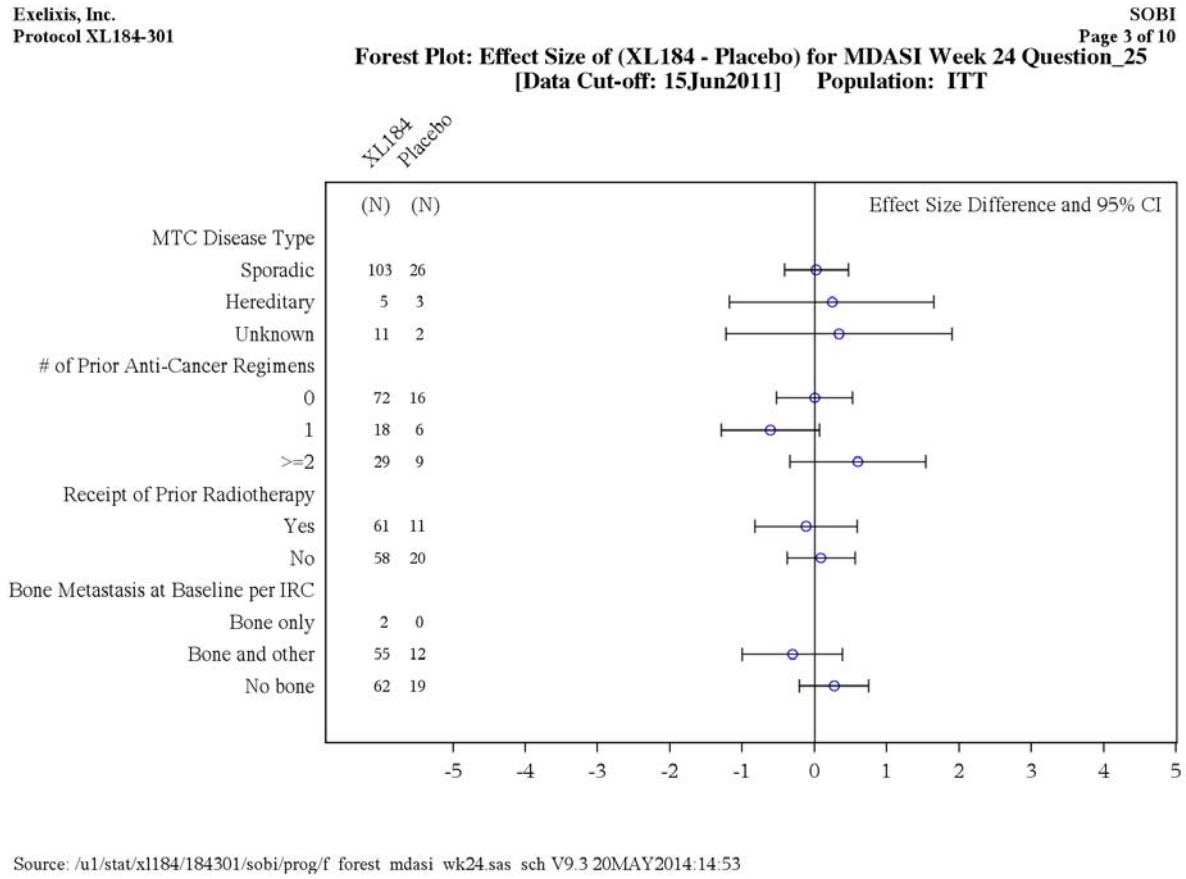


Abbildung 4-267: Forestplot (3/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

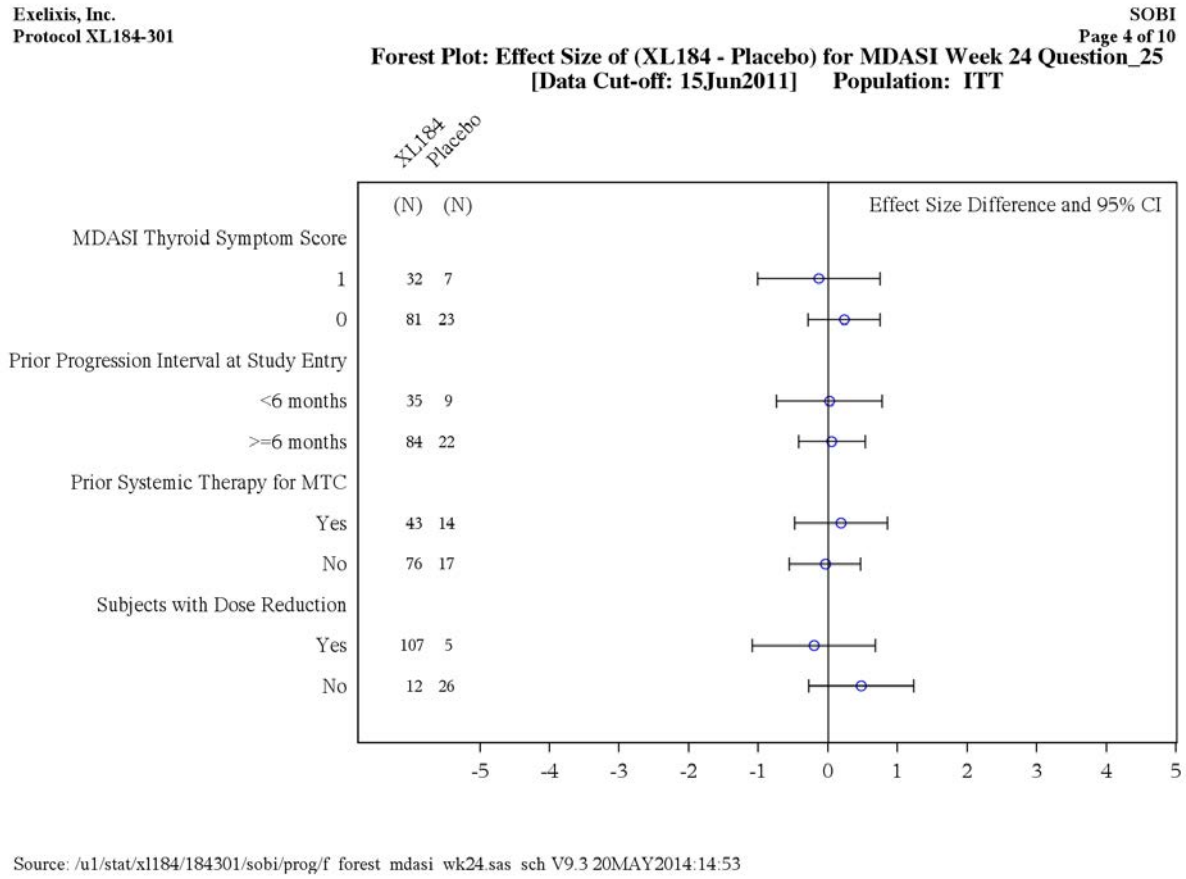


Abbildung 4-268: Forestplot (4/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

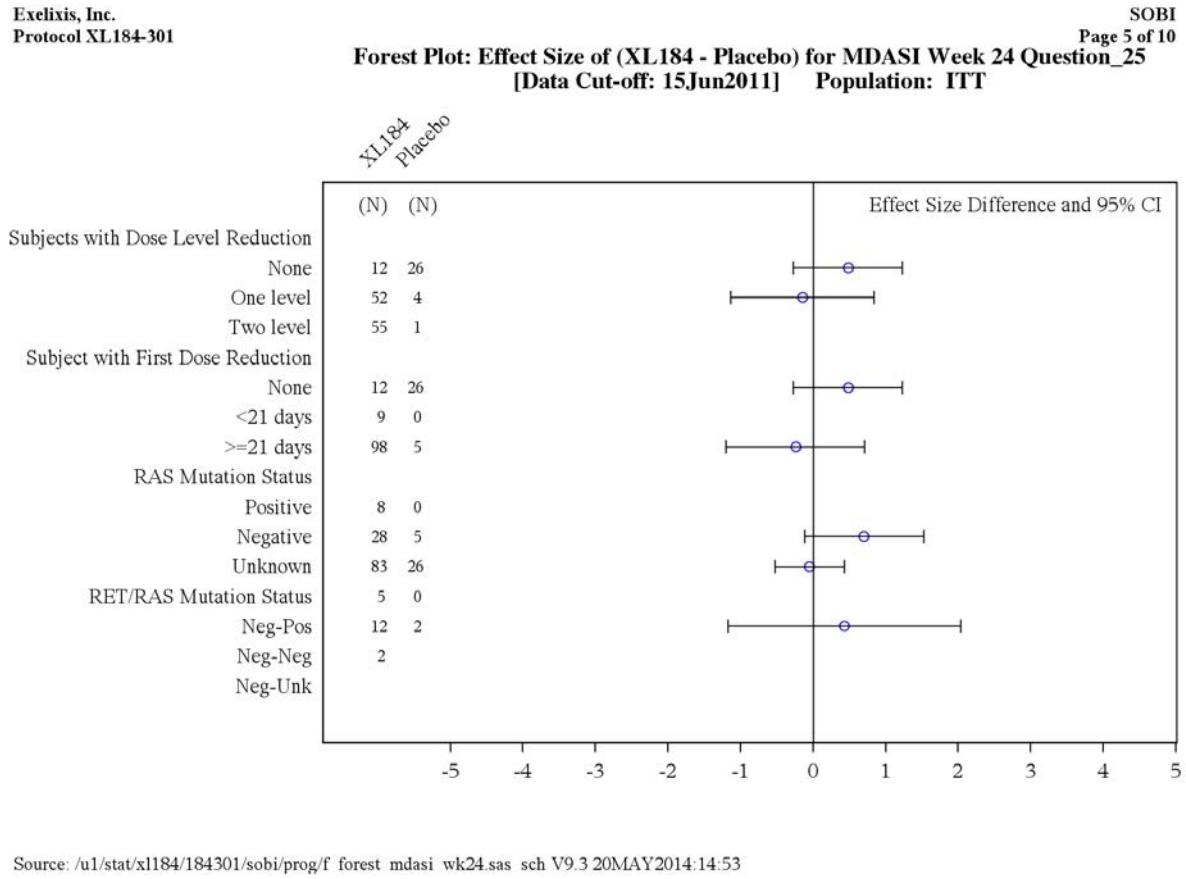


Abbildung 4-269: Forestplot (5/5) MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24

Quelle: f8.1_q25_forest_mdasi_wk24

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-361: Subgruppenanalyse für MDASI-THY - Lebensfreude, Woche 24 (mITT)

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Gesamt								
	196	134	119	101	33	31		
	2,86	3,13	0,72	2,53	2,85	0,58		
	(3,07)	(2,95)	(0,19; 1,26)	(2,98)	(3,34)	(-0,67; 1,83)	0,05	
			0,24			0,19	(-0,35; 0,45)	
			0,0087			0,3512	0,8178	
Altersgruppe 1								
								0,5190
< 65	156	107	96	80	24	23		
	3,09	3,30	0,53	2,75	3,04	0,57		
	(3,17)	(2,94)	(-0,05; 1,12)	(3,00)	(3,53)	(-1,05; 2,18)	-0,01	
			0,17			0,18	(-0,46; 0,44)	
			0,0746			0,4747	0,9620	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,98	2,44	1,52	1,71	2,33	0,63		
	(2,53)	(2,95)	(0,16; 2,89)	(2,85)	(2,87)	(-1,47; 2,72)	0,34	
			0,58			0,24	(-0,62; 1,30)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0307			0,5029	0,4745	
Altersgruppe 2								
								0,1365
≤ 45	49	34	30	30	12	11		
	3,04	3,18	0,30	2,67	3,58	1,82		
	(3,12)	(2,48)	(-0,75; 1,35)	(2,88)	(3,75)	(-0,26; 3,90)	-0,50	
			0,10			0,60	(-1,18; 0,18)	
			0,5627			0,0798	0,1431	
45 - 65	107	73	66	50	12	12		
	3,11	3,36	0,64	2,80	2,50	-0,58		
	(3,20)	(3,15)	(-0,09; 1,36)	(3,09)	(3,37)	(-3,13; 1,96)	0,39	
			0,20			-0,18	(-0,23; 1,00)	
			0,0832			0,6243	0,2162	
> 65	40	27	23	21	9	8		
	1,98	2,44	1,52	1,71	2,33	0,63		
	(2,53)	(2,95)	(0,16; 2,89)	(2,85)	(2,87)	(-1,47; 2,72)	0,34	
			0,58			0,24	(-0,62; 1,30)	
			0,0307			0,5029	0,4745	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Geschlecht								
								0,1176
Frauen	57	38	31	35	14	14		
	3,05	2,95	0,29	2,54	3,71	1,36		
	(3,16)	(3,03)	(-0,69; 1,28)	(3,03)	(3,91)	(-0,71; 3,43)	-0,34	
			0,09			0,44	(-0,97; 0,28)	
			0,5518			0,1803	0,2735	
Männer	139	96	88	66	19	17		
	2,78	3,20	0,88	2,53	2,21	-0,06		
	(3,04)	(2,93)	(0,23; 1,52)	(2,98)	(2,78)	(-1,72; 1,60)	0,31	
			0,29			-0,02	(-0,23; 0,84)	
			0,0084			0,9411	0,2540	
Ethnie								
								0,8594
Nicht kaukasisch	21	13	12	11	5	4		
	3,19	2,54	0,17	2,82	1,40	-0,25		
	(2,89)	(2,11)	(-1,61; 1,94)	(3,54)	(1,14)	(-2,25; 1,75)	0,13	
			0,05			-0,08	(-0,87; 1,14)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,8399			0,7177	0,7806	
Kaukasisch	175	121	107	90	28	27		
	2,82	3,19	0,79	2,50	3,11	0,70		
	(3,10)	(3,03)	(0,21; 1,36)	(2,93)	(3,54)	(-0,73; 2,14)	0,03	
			0,26			0,23	(-0,41; 0,46)	
			0,0075			0,3224	0,9037	
ECOG-PS								
								0,3722
0	113	77	70	53	21	21		
	2,67	3,06	0,83	1,79	1,81	0,29		
	(3,22)	(3,12)	(0,19; 1,47)	(2,60)	(2,94)	(-1,39; 1,96)	0,18	
			0,27			0,09	(-0,30; 0,66)	
			0,0120			0,7255	0,4597	
≥1	83	57	49	48	12	10		
	3,12	3,21	0,57	3,35	4,67	1,20		
	(2,86)	(2,73)	(-0,38; 1,53)	(3,18)	(3,31)	(-0,85; 3,25)	-0,21	
			0,19			0,40	(-0,97; 0,55)	
			0,2346			0,2172	0,5799	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren								
								0,9491
Ja	36	28	22	24	6	6		
	2,50	3,43	0,36	2,38	1,83	0,33		
	(2,63)	(2,70)	(-0,83; 1,56)	(2,67)	(4,02)	(-4,84; 5,50)	0,01	
			0,14			0,13	(-1,15; 1,17)	
			0,5344			0,8748	0,9840	
Nein	157	105	96	76	27	25		
	2,87	2,98	0,77	2,59	3,07	0,64		
	(3,13)	(2,96)	(0,16; 1,38)	(3,11)	(3,21)	(-0,63; 1,91)	0,04	
			0,25			0,20	(-0,39; 0,47)	
			0,0139			0,3093	0,8477	
Unbekannt	3	1	1	1	0	0		
	6,67	10,00	4,00	2,00				
	(3,06)	()	(n. b.; n. b.)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			n. b.			n. b.	n. b.	
Geographische Region								

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
								0,1844
Europa	113	73	66	55	15	14		
	2,82	3,30	0,92	2,71	3,00	0,00		
	(3,06)	(3,08)	(0,16; 1,69)	(2,97)	(3,64)	(-2,49; 2,49)	0,30	
			0,30			0,00	(-0,34; 0,95)	
			0,0184			1,0000	0,3495	
Nordamerika	57	42	34	31	9	8		
	3,19	3,45	0,97	2,00	1,22	0,63		
	(3,13)	(2,93)	(-0,08; 2,02)	(2,57)	(1,92)	(-1,27; 2,52)	0,12	
			0,33			0,21	(-0,67; 0,90)	
			0,0698			0,4605	0,7634	
Restliche Welt	26	19	19	15	9	9		
	2,31	1,74	-0,42	3,00	4,22	1,44		
	(3,04)	(2,13)	(-1,39; 0,55)	(3,78)	(3,53)	(-0,66; 3,55)	-0,56	
			-0,13			0,43	(-1,13; 0,00)	
			0,3730			0,1529	0,0517	
RET-Mutationsstatus								
								0,8688

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
Positiv	97	67	59	58	21	20		
	2,77	3,22	0,78	2,78	2,67	0,80		
	(2,98)	(2,84)	(-0,04; 1,60)	(3,01)	(3,18)	(-1,13; 2,73)	-0,01	
			0,26			0,27	(-0,60; 0,58)	
			0,0628			0,3965	0,9817	
Negativ	30	23	19	10	2	2		
	3,23	3,74	1,26	3,20	5,00	0,00		
	(3,11)	(2,80)	(-0,10; 2,62)	(3,52)	(7,07)	(0,00; 0,00)	0,39	
			0,39			0,00	(-0,94; 1,72)	
			0,0671			n. b.	0,5440	
Unbekannt	69	44	41	33	10	9		
	2,83	2,66	0,39	1,91	2,80	0,22		
	(3,21)	(3,18)	(-0,47; 1,25)	(2,73)	(3,22)	(-1,10; 1,54)	0,05	
			0,13			0,07	(-0,57; 0,68)	
			0,3652			0,7078	0,8607	
RET-M918T-Mutationsstatus								
								0,7905
Positiv	75	53	48	41	14	13		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	2,47	3,30	1,04	2,63	2,71	1,08		
	(2,91)	(2,82)	(0,11; 1,98)	(2,84)	(3,41)	(-1,12; 3,28)	-0,01	
			0,36			0,37	(-0,73; 0,70)	
			0,0295			0,3070	0,9729	
Negativ	68	45	40	30	12	11		
	3,56	3,18	0,20	2,40	2,83	0,36		
	(3,16)	(2,85)	(-0,87; 1,27)	(3,27)	(3,64)	(-2,49; 3,22)	-0,05	
			0,06			0,11	(-0,81; 0,71)	
			0,7067			0,7823	0,8926	
Unbekannt	53	36	31	30	7	7		
	2,53	2,81	0,90	2,53	3,14	0,00		
	(3,09)	(3,31)	(0,26; 1,55)	(2,97)	(3,13)	(-0,76; 0,76)	0,30	
			0,30			0,00	(-0,16; 0,75)	
			0,0076			1,0000	0,1962	
MTC-Form								
								0,9227
Sporadisch	171	115	103	84	28	26		
	2,83	2,99	0,68	2,65	3,04	0,62		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(3,13)	(2,95)	(0,09; 1,27)	(3,04)	(3,47)	(-0,88; 2,11)	0,02	
			0,22			0,20	(-0,42; 0,47)	
			0,0252			0,4057	0,9268	
Hereditär	10	7	5	8	3	3		
	3,50	3,86	1,40	2,38	2,67	0,67		
	(3,27)	(3,39)	(-2,18; 4,98)	(2,83)	(3,06)	(-2,20; 3,54)	0,24	
			0,45			0,22	(-1,18; 1,65)	
			0,3383			0,4226	0,6956	
Unbekannt	15	12	11	9	2	2		
	2,80	4,00	0,82	1,56	0,50	0,00		
	(2,34)	(2,73)	(-0,74; 2,37)	(2,60)	(0,71)	(-12,7; 12,71)	0,34	
			0,34			0,00	(-1,23; 1,90)	
			0,2685			1,0000	0,6453	
Vorausgehende Antikrebsregimes								
								0,1535
0	117	80	72	53	18	16		
	2,84	2,75	0,56	2,42	3,22	0,56		
	(3,08)	(2,57)	(-0,11; 1,22)	(3,25)	(3,49)	(-1,37; 2,50)	-0,00	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,18			0,18	(-0,53; 0,52)	
			0,1005			0,5450	0,9933	
1	32	21	18	18	6	6		
	2,53	2,57	-0,28	2,11	2,17	1,50		
	(3,04)	(2,60)	(-1,30; 0,74)	(2,70)	(2,79)	(-0,57; 3,57)	-0,61	
			-0,10			0,51	(-1,29; 0,07)	
			0,5733			0,1219	0,0773	
>2	47	33	29	30	9	9		
	3,15	4,39	1,76	3,00	2,56	0,00		
	(3,11)	(3,67)	(0,44; 3,08)	(2,67)	(3,61)	(-3,03; 3,03)	0,60	
			0,60			0,00	(-0,34; 1,54)	
			0,0109			1,0000	0,2061	
Vorausgehende Radiotherapie								
								0,6138
Ja	98	68	61	47	13	11		
	2,92	3,35	1,00	2,74	3,77	1,36		
	(3,20)	(3,23)	(0,09; 1,91)	(2,87)	(3,27)	(-0,05; 2,78)	-0,12	
			0,32			0,44	(-0,83; 0,59)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,0310			0,0578	0,7428	
Nein	98	66	58	54	20	20		
	2,81	2,89	0,43	2,35	2,25	0,15		
	(2,95)	(2,64)	(-0,14; 1,00)	(3,09)	(3,32)	(-1,69; 1,99)	0,09	
			0,14			0,05	(-0,38; 0,56)	
			0,1372			0,8665	0,6921	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC								
								0,1577
ausschließlich Knochen	2	2	2	1	0	0		
	3,50	4,50	1,00	3,00				
	(0,71)	(2,12)	(-11,7; 13,71)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000			n. b.	n. b.	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	98	62	55	46	13	12		
	2,91	2,74	0,85	2,74	3,46	1,83		
	(3,15)	(3,02)	(-0,05; 1,76)	(3,13)	(3,71)	(-0,48; 4,15)	-0,31	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,27			0,58	(-1,00; 0,38)	
			0,0641			0,1088	0,3699	
Keine Knochenmetastasen	95	70	62	54	20	19		
	2,81	3,43	0,60	2,35	2,45	-0,21		
	(3,05)	(2,90)	(-0,07; 1,26)	(2,90)	(3,10)	(-1,71; 1,28)	0,27	
			0,20			-0,07	(-0,21; 0,75)	
			0,0779			0,7707	0,2642	
MDASI-THY- Symptomscores								
								0,4805
Hoch	57	32	32	21	7	7		
	4,61	4,28	0,31	5,95	6,43	0,71		
	(3,16)	(3,35)	(-0,85; 1,47)	(3,01)	(2,88)	(-2,48; 3,91)	-0,13	
			0,10			0,23	(-1,01; 0,75)	
			0,5866			0,6036	0,7691	
Niedrig	127	81	81	78	23	23		
	1,99	2,63	0,96	1,60	1,48	0,39		
	(2,58)	(2,58)	(0,42; 1,51)	(2,21)	(2,57)	(-1,11; 1,89)	0,23	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,39			0,16	(-0,29; 0,75)	
			0,0007			0,5945	0,3751	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie								
								0,9315
<6 Monate	67	39	35	30	10	9		
	2,67	2,95	1,06	2,43	4,40	1,00		
	(2,84)	(2,93)	(0,11; 2,00)	(2,71)	(2,76)	(-1,43; 3,43)	0,02	
			0,38			0,36	(-0,74; 0,78)	
			0,0296			0,3706	0,9573	
≥ 6 Monate	127	95	84	70	23	22		
	2,98	3,20	0,58	2,61	2,17	0,41		
	(3,21)	(2,97)	(-0,08; 1,24)	(3,11)	(3,39)	(-1,17; 1,99)	0,05	
			0,18			0,13	(-0,42; 0,53)	
			0,0822			0,5964	0,8180	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC								
								0,5995
Ja	71	49	43	46	14	14		
	2,73	3,43	0,88	2,63	2,29	0,36		

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
	(2,88)	(3,15)	(-0,01; 1,78)	(2,64)	(3,29)	(-1,53; 2,25)	0,19	
			0,32			0,13	(-0,48; 0,85)	
			0,0532			0,6897	0,5710	
Nein	125	85	76	55	19	17		
	2,94	2,95	0,63	2,45	3,26	0,76		
	(3,19)	(2,84)	(-0,05; 1,32)	(3,26)	(3,40)	(-1,09; 2,62)	-0,04	
			0,20			0,24	(-0,56; 0,47)	
			0,0697			0,3960	0,8736	
RAS Mutationsstatus								
								0,1934
Positiv	11	10	8	2	0	0		
	4,45	3,80	0,00	3,00				
	(3,83)	(3,61)	(-2,36; 2,36)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,00			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			1,0000			n. b.	n. b.	
Negativ	45	32	28	14	5	5		
	2,60	3,22	0,79	3,57	3,20	-1,20		
	(2,64)	(2,71)	(-0,15; 1,73)	(3,44)	(4,32)	(-3,42; 1,02)	0,70	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3])** **p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,28			-0,42	(-0,12; 1,52)	
			0,0978			0,2080	0,0920	
Unbekannt	140	92	83	85	28	26		
	2,82	3,02	0,77	2,35	2,79	0,92		
	(3,12)	(2,98)	(0,08; 1,46)	(2,91)	(3,22)	(-0,52; 2,36)	-0,05	
			0,25			0,30	(-0,53; 0,43)	
			0,0282			0,1988	0,8354	
RET-RAS Mutationsstatus								
Neg-Pos	8	7	5	2	0	0		
	3,13	2,86	1,20	3,00				
	(3,40)	(2,61)	(-1,49; 3,89)	(2,83)	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			0,36			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,2835			n. b.	n. b.	
Neg-Neg	19	14	12	8	2	2		
	3,16	4,29	1,42	3,25	5,00	0,00		
	(3,10)	(2,81)	(-0,71; 3,54)	(3,85)	(7,07)	(0,00; 0,00)	0,43	
			0,43			0,00	(-1,18; 2,03)	

	Cabozantinib (N=196)			**Placebo (N=101)**			**Unterschiede zwischen Gruppen**	
	zu Studienbeginn **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke[1]** **p-Wert[2]**	**zu Studienbeginn** **n** **Mittelwert (SD)**	**Woche 24** **n** **Mittelwert (SD)**	**Veränderung** **n** **Mittelwert (95% KI)** **Effektstärke [1]** **p-Wert [2]**	**Unterschied: Effektstärke (95% KI[3]) p-Wert [4]**	**p-Wert[5] für tx*Sub-gruppen-interaktion**
			0,1701			n. b.	0,5729	
Neg-Unb	3	2	2					
	4,00	3,00	0,50					
	(3,61)	(4,24)	(-5,85; 6,85)	n. b.	n. b.	(n. b.; n. b.)		
			n. b.			n. b.	(n. b.; n. b.)	
			0,5000				n. b.	

[1] gemittelte Änderung zum Baseline / gepoolte Standardabweichung, [2] t-test bei einer Stichprobe der Änderung zum basline, [3] LCL der Unterschiede der Änderung zwischen den Gruppen / pooled SD of baseline and UCL of difference im mean change between groups / pooled SD baseline scores, [4] independent two-sample t-test on change from baseline scores, [5] ANOVA with treatment and subgoup factor. Quelle: t_mdasi_WK24Q25.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit

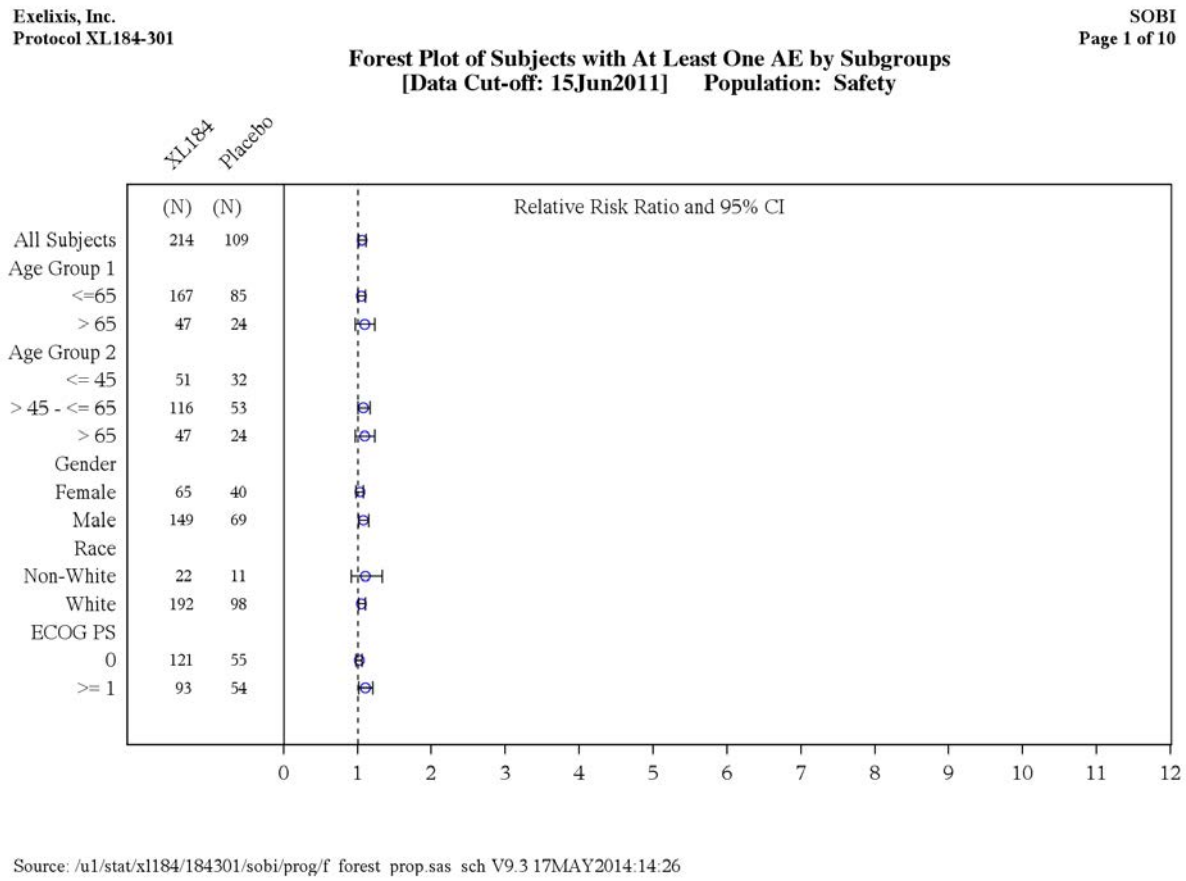


Abbildung 4-270: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE

Quelle: f11_forest_prop_aeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

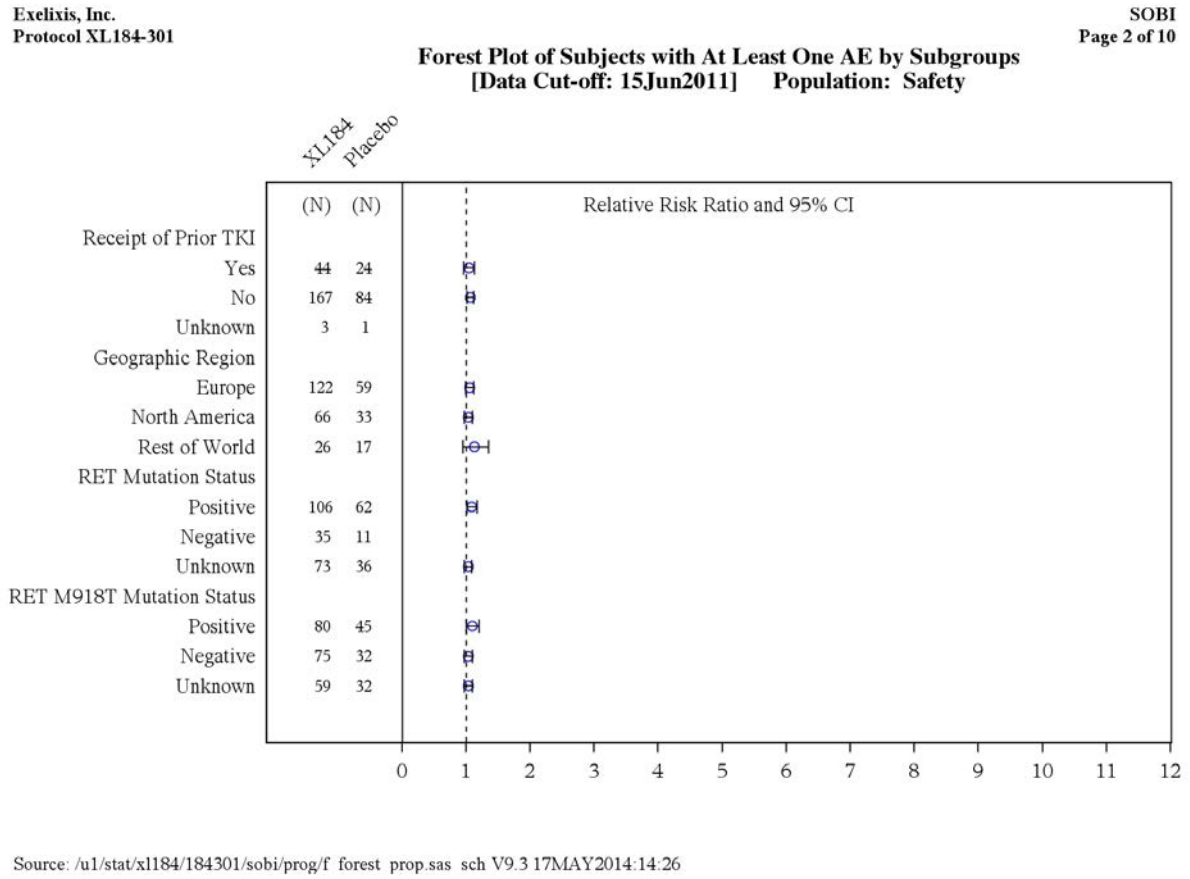


Abbildung 4-271: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE

Quelle: f11_forest_prop_aeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

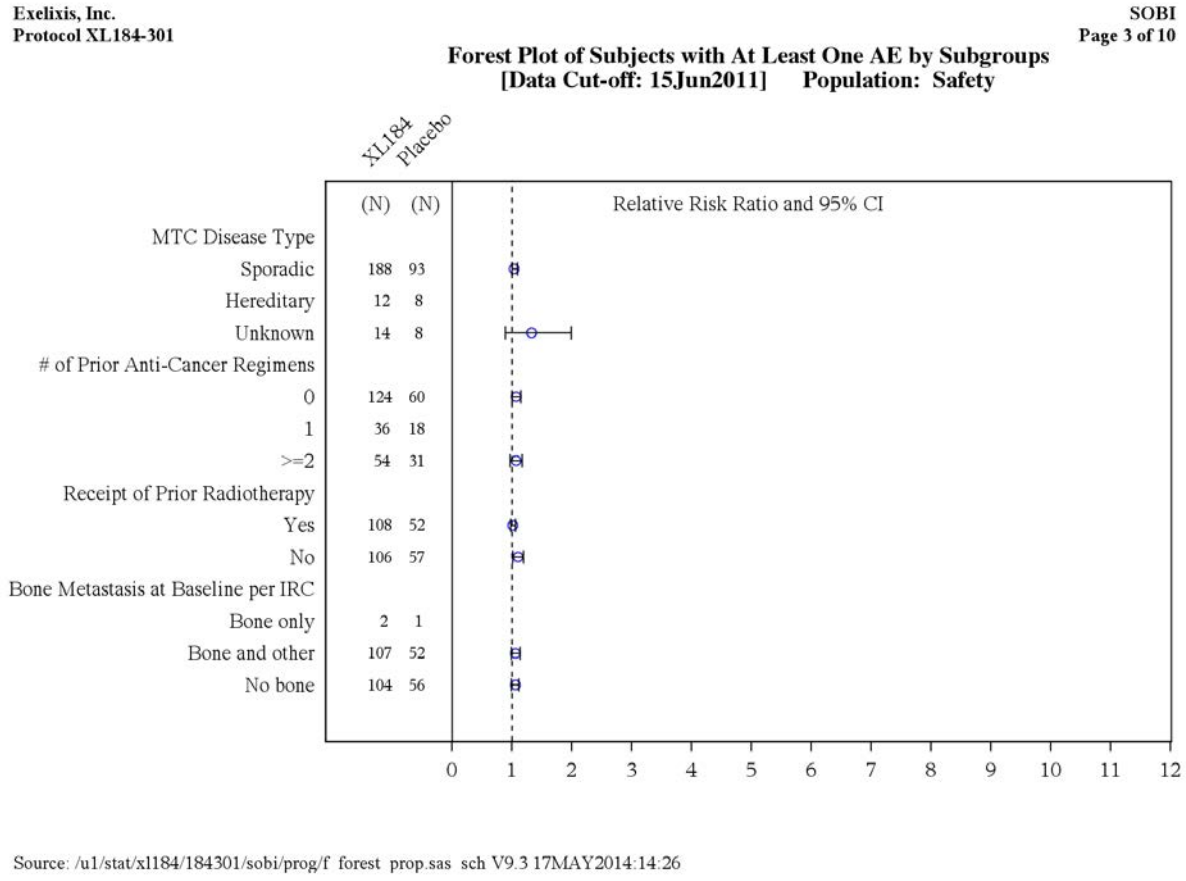


Abbildung 4-272: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE

Quelle: f11_forest_prop_aeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

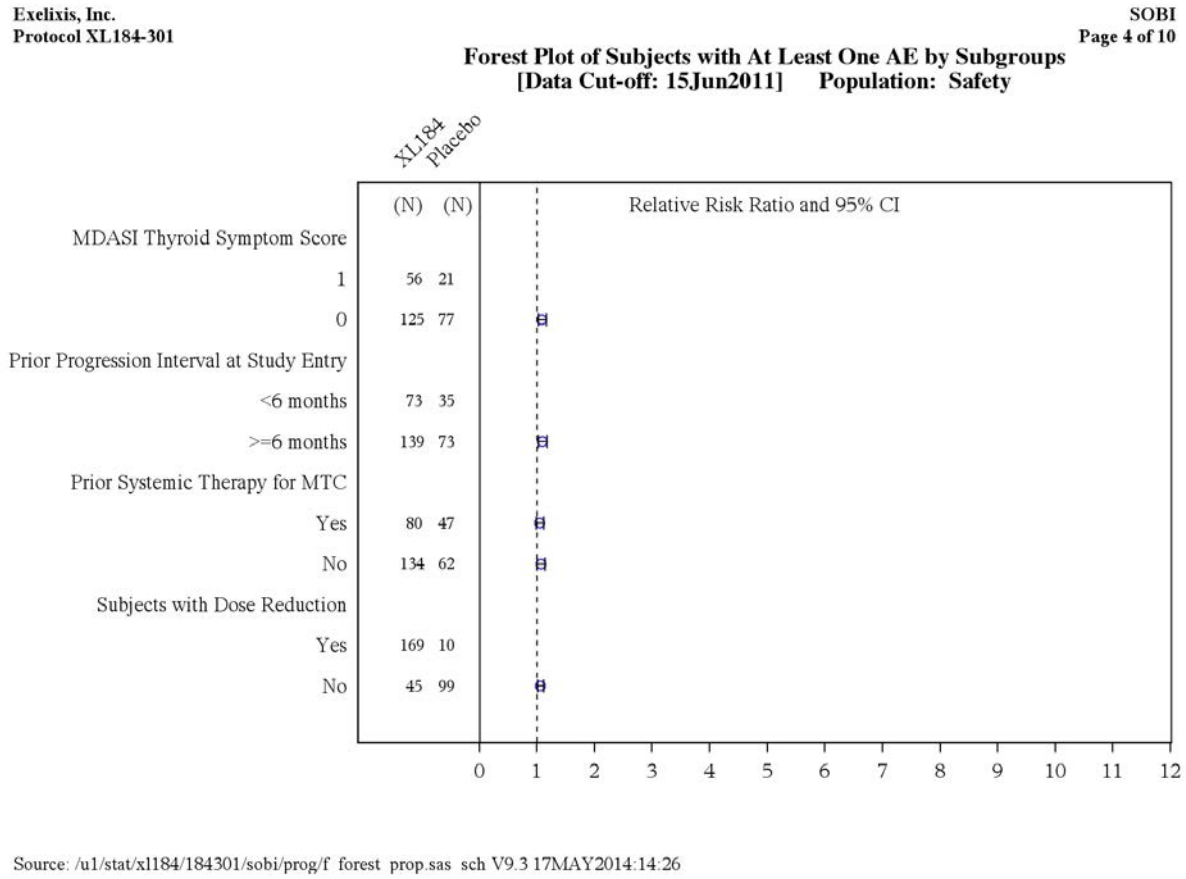


Abbildung 4-273: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE

Quelle: f11_forest_prop_aeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

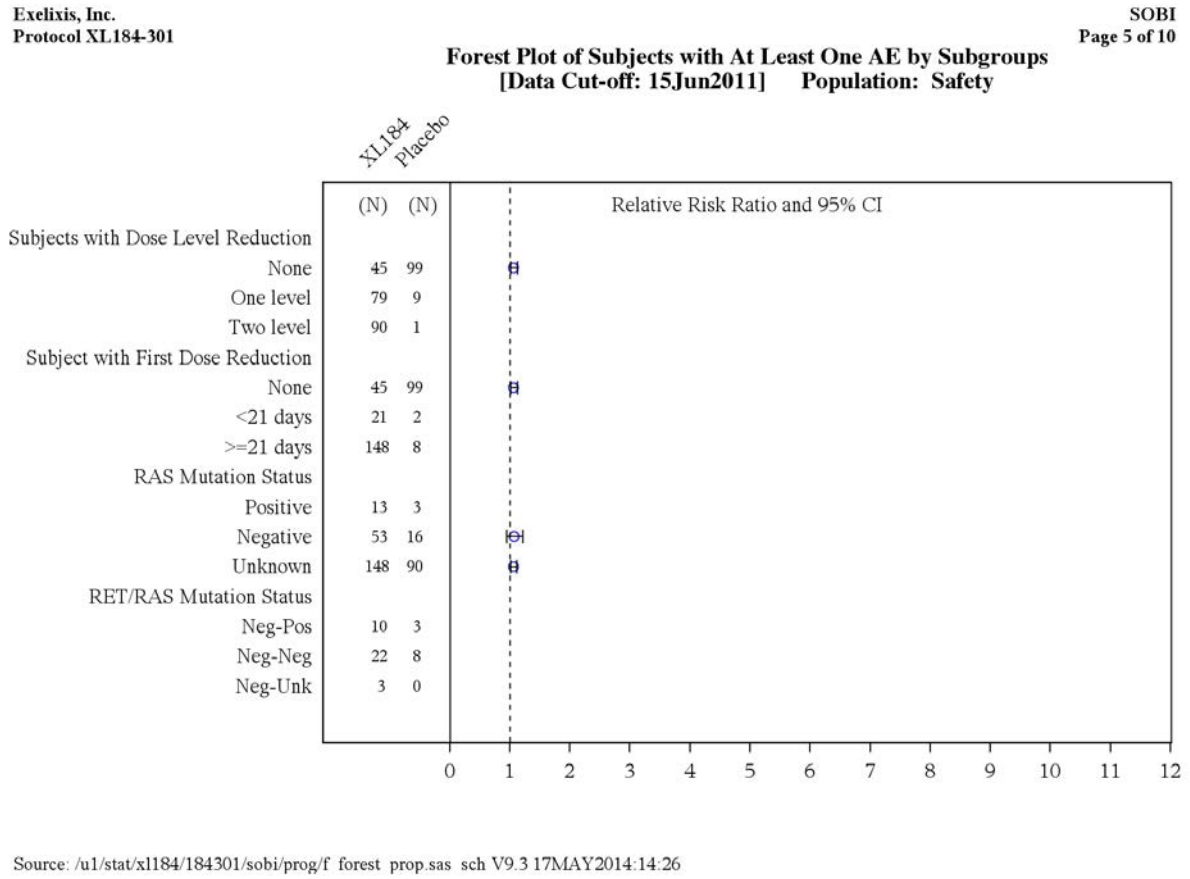


Abbildung 4-274: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE

Quelle: f11_forest_prop_aeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-362: Subgruppenanalysen Auftreten von mindestens einem UE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	214 (100,0%)	109	103 (94,5%)	26,94 (1,50; 482,84) 0,9485	1,06 (1,01; 1,11) 0,0143	0,06 (0,01; 0,10) 0,0005	0,0005 0,0006	
Altersgruppe 1									
									NE
≤ 65	167	167 (100,0%)	85	81 (95,3%)	18,50 (0,98; 347,69) 0,9359	1,05 (1,00; 1,10) 0,0455	0,05 (0,00; 0,09) 0,0048	0,0047	
≥ 66	47	47 (100,0%)	24	22 (91,7%)	10,56 (0,49; 229,10) 0,9547	1,09 (0,97; 1,23) 0,1574	0,08 (-0,03; 0,19) 0,0462	0,0447	
Altersgruppe 2									
									NE
<45	51	51 (100,0%)	32	32 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
45 - 65	116	116 (100,0%)	53	49 (92,5%)	21,18 (1,12; 400,91) 0,9569	1,08 (1,00; 1,17) 0,0456	0,08 (0,00; 0,15) 0,0028	0,0027	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	47 (100,0%)	24	22 (91,7%)	10,56 (0,49; 229,10) 0,9547	1,09 (0,97; 1,23) 0,1574	0,08 (-0,03; 0,19) 0,0462	0,0447	
Geschlecht									
									NE
Frauen	65	65 (100,0%)	40	39 (97,5%)	4,97 (0,20; 125,11) 0,9536	1,03 (0,98; 1,08) 0,3173	0,03 (-0,02; 0,07) 0,2024	0,2002	
Männer	149	149 (100,0%)	69	64 (92,8%)	25,50 (1,39; 467,91) 0,952	1,08 (1,01; 1,15) 0,0254	0,07 (0,01; 0,13) 0,0009	0,0009	
Ethnie									
									NE
Nicht kaukasisch	22	22 (100,0%)	11	10 (90,9%)	6,43 (0,24; 171,42) 0,9513	1,10 (0,91; 1,33) 0,3175	0,09 (-0,08; 0,26) 0,1573	0,151	
Kaukasisch	192	192 (100,0%)	98	93 (94,9%)	22,65 (1,24; 413,89) 0,953	1,05 (1,01; 1,10) 0,0254	0,05 (0,01; 0,09) 0,0016	0,0016	
ECOG PS									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	121 (100,0%)	55	54 (98,2%)	6,69 (0,27; 166,81) 0,9503	1,02 (0,98; 1,06) 0,3173	0,02 (-0,02; 0,05) 0,138	0,1369	
≥1	93	93 (100,0%)	54	49 (90,7%)	20,78 (1,13; 383,51) 0,9543	1,10 (1,01; 1,20) 0,0254	0,09 (0,02; 0,17) 0,0029	0,0028	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									NE
Ja	44	44 (100,0%)	24	23 (95,8%)	5,68 (0,22; 144,97) 0,9523	1,04 (0,96; 1,13) 0,3173	0,04 (-0,04; 0,12) 0,1757	0,1725	
Nein	167	167 (100,0%)	84	79 (94,0%)	23,18 (1,27; 424,31) 0,9528	1,06 (1,01; 1,12) 0,0254	0,06 (0,01; 0,11) 0,0015	0,0014	
Unbekannt	3	3 (100,0%)	1	1 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									NE
Europa	122	122 (100,0%)	59	56 (94,9%)	15,18 (0,77; 298,77) 0,9438	1,05 (0,99; 1,12) 0,0833	0,05 (-0,01; 0,11) 0,0123	0,012	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	66 (100,0%)	33	32 (97,0%)	6,14 (0,24; 154,87) 0,9513	1,03 (0,97; 1,10) 0,3173	0,03 (-0,03; 0,09) 0,1573	0,1552	
Restliche Welt	26	26 (100,0%)	17	15 (88,2%)	8,55 (0,38; 189,83) 0,9573	1,13 (0,95; 1,35) 0,1576	0,12 (-0,04; 0,27) 0,0767	0,0733	
RET-Mutationsstatus									
									NE
Positiv	106	106 (100,0%)	62	57 (91,9%)	20,37 (1,11; 375,04) 0,9544	1,09 (1,01; 1,17) 0,0254	0,08 (0,01; 0,15) 0,0031	0,003	
Negativ	35	35 (100,0%)	11	11 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Unbekannt	73	73 (100,0%)	36	35 (97,2%)	6,21 (0,25; 156,33) 0,9511	1,03 (0,97; 1,09) 0,3173	0,03 (-0,03; 0,08) 0,1544	0,1526	
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	80 (100,0%)	45	41 (91,1%)	17,46 (0,92; 332,10) 0,9374	1,10 (1,00; 1,20) 0,0456	0,09 (0,01; 0,17) 0,0069	0,0067	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	75 (100,0%)	32	31 (96,9%)	7,19 (0,29; 181,32) 0,9496	1,03 (0,97; 1,10) 0,3173	0,03 (-0,03; 0,09) 0,1258	0,124	
Unbekannt	59	59 (100,0%)	32	31 (96,9%)	5,67 (0,22; 143,20) 0,9522	1,03 (0,97; 1,10) 0,3173	0,03 (-0,03; 0,09) 0,1745	0,1721	
MTC-Form									
									NE
Sporadisch	188	188 (100,0%)	93	89 (95,7%)	18,96 (1,01; 355,90) 0,9355	1,04 (1,00; 1,09) 0,0455	0,04 (0,00; 0,08) 0,0043	0,0042	
Hereditär	12	12 (100,0%)	8	8 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Unbekannt	14	14 (100,0%)	8	6 (75,0%)	11,15 (0,47; 266,66) 0,9558	1,33 (0,89; 1,99) 0,1587	0,25 (-0,05; 0,55) 0,0552	0,0497	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									NE
0	124	124 (100,0%)	60	56 (93,3%)	19,83 (1,05; 374,61) 0,9574	1,07 (1,00; 1,15) 0,0455	0,07 (0,00; 0,13) 0,0037	0,0036	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	36 (100,0%)	18	18 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
≥2	54	54 (100,0%)	31	29 (93,5%)	9,24 (0,43; 198,84) 0,9559	1,07 (0,97; 1,17) 0,1574	0,06 (-0,02; 0,15) 0,0604	0,0589	
Vorausgehende Radiotherapie									
									NE
Ja	108	108 (100,0%)	52	51 (98,1%)	6,32 (0,25; 157,83) 0,9509	1,02 (0,98; 1,06) 0,3173	0,02 (-0,02; 0,06) 0,1495	0,1483	
Nein	106	106 (100,0%)	57	52 (91,2%)	22,31 (1,21; 411,20) 0,9535	1,10 (1,01; 1,19) 0,0254	0,09 (0,01; 0,16) 0,002	0,002	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									NE
ausschließlich Knochen	2	2 (100,0%)	1	1 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	107 (100,0%)	52	49 (94,2%)	15,20 (0,77; 299,97) 0,9439	1,06 (0,99; 1,14) 0,0833	0,06 (-0,01; 0,12) 0,0124	0,0121	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	104 (100,0%)	56	53 (94,6%)	13,67 (0,69; 269,58) 0,9452	1,06 (0,99; 1,12) 0,0833	0,05 (-0,01; 0,11) 0,0175	0,0172	
MDASI-THY- Symptomscores									
									NE
Hoch	56	56 (100,0%)	21	21 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Niedrig	125	125 (100,0%)	77	71 (92,2%)	22,82 (1,27; 411,01) 0,9507	1,08 (1,02; 1,16) 0,0143	0,08 (0,02; 0,14) 0,0016	0,0015	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									NE
<6 Monate	73	73 (100,0%)	35	35 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
≥ 6 Monate	139	139 (100,0%)	73	67 (91,8%)	26,87 (1,49; 483,94) 0,9488	1,09 (1,02; 1,17) 0,0143	0,08 (0,02; 0,15) 0,0006	0,0006	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	80 (100,0%)	47	45 (95,7%)	8,85 (0,42; 188,30) 0,9561	1,04 (0,98; 1,11) 0,1573	0,04 (-0,02; 0,10) 0,064	0,0629	
Nein	134	134 (100,0%)	62	58 (93,5%)	20,69 (1,10; 390,56) 0,957	1,07 (1,00; 1,14) 0,0455	0,06 (0,00; 0,13) 0,003	0,003	
RAS Mutationsstatus									
									NE
Positiv	13	13 (100,0%)	3	3 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Negativ	53	53 (100,0%)	16	15 (93,8%)	10,35 (0,40; 267,10) 0,9549	1,07 (0,94; 1,21) 0,3174	0,06 (-0,06; 0,18) 0,0688	0,0667	
Unbekannt	148	148 (100,0%)	90	85 (94,4%)	19,11 (1,04; 349,75) 0,9548	1,06 (1,01; 1,11) 0,0254	0,06 (0,01; 0,10) 0,0038	0,0038	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	10 (100,0%)	3	3 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	22 (100,0%)	8	8 (100,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Neg-Unb	3	3 (100,0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aeflg.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

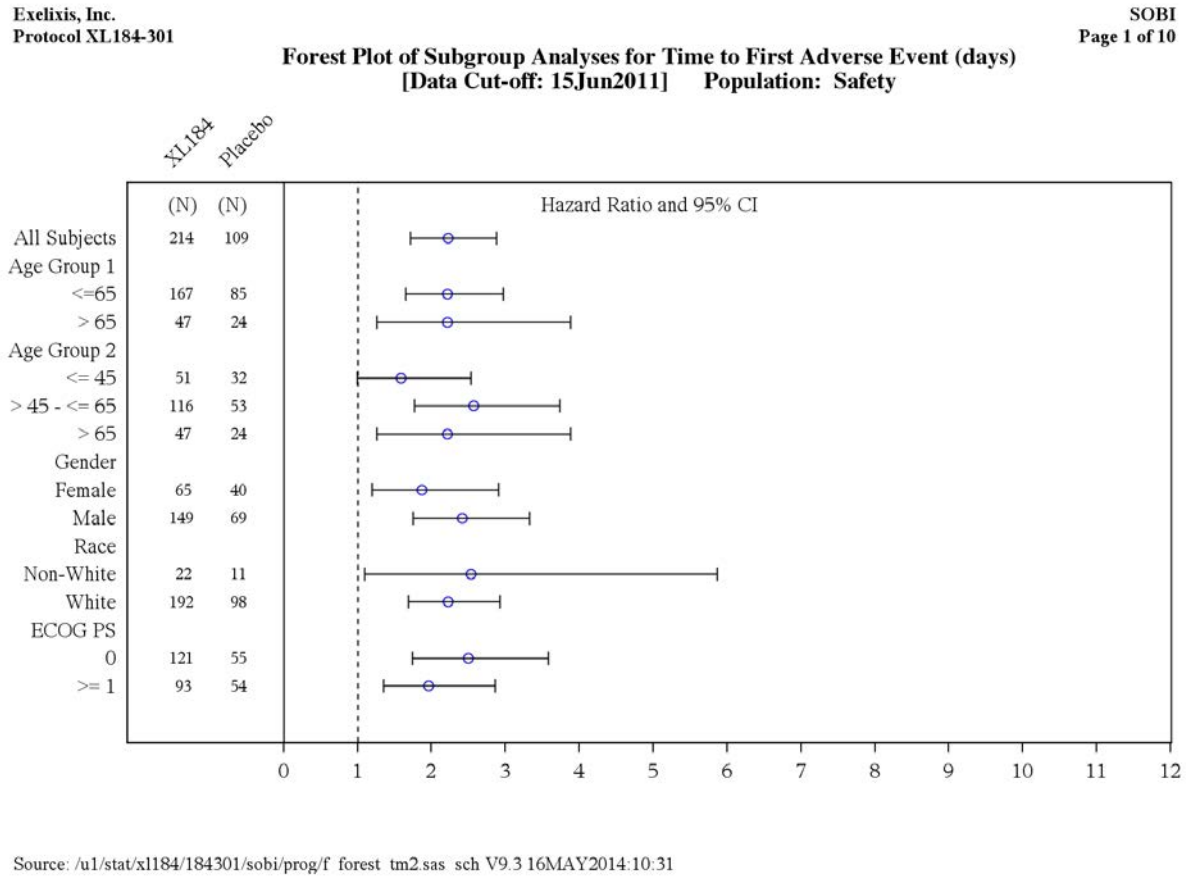


Abbildung 4-275: Forestplot (1/5) Zeit zum ersten UE

Quelle: f33_forest_fae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

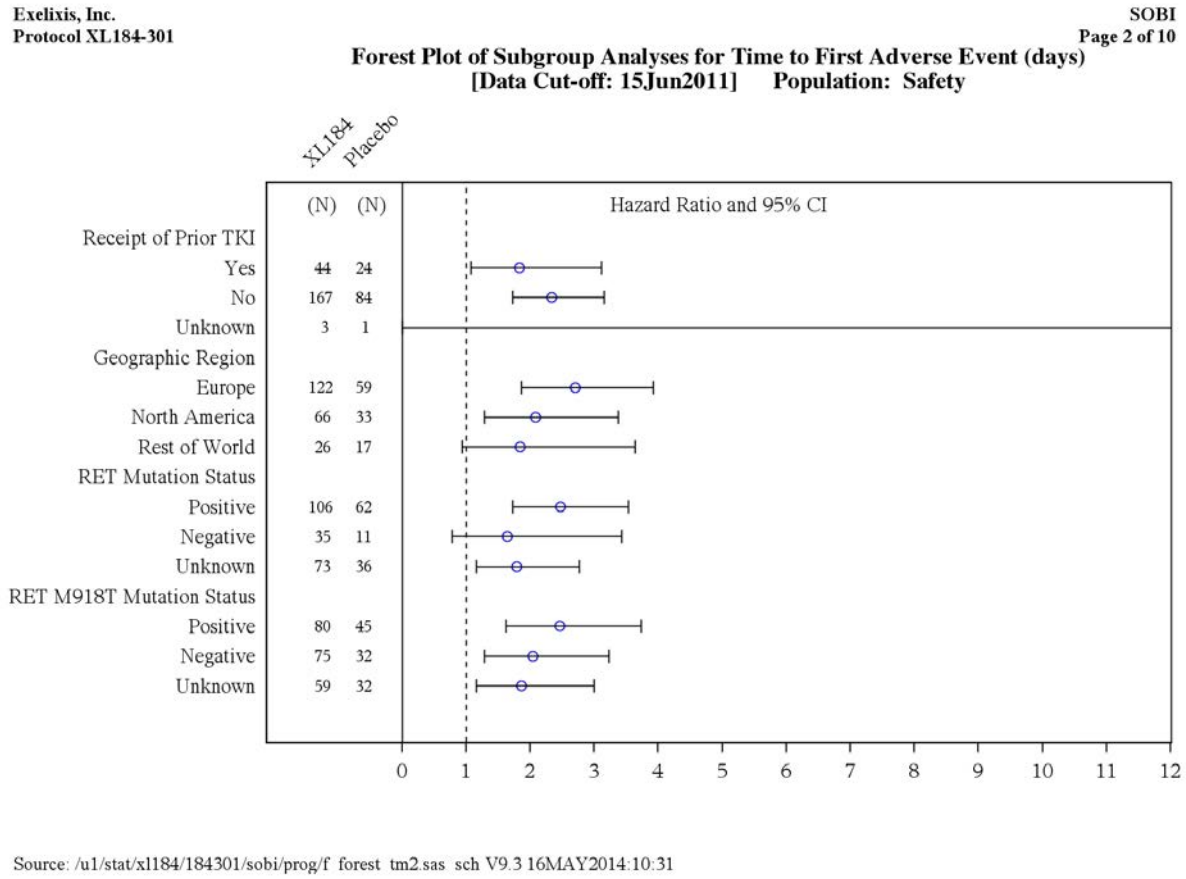


Abbildung 4-276: Forestplot (2/5) Zeit zum ersten UE

Quelle: f33_forest_fae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

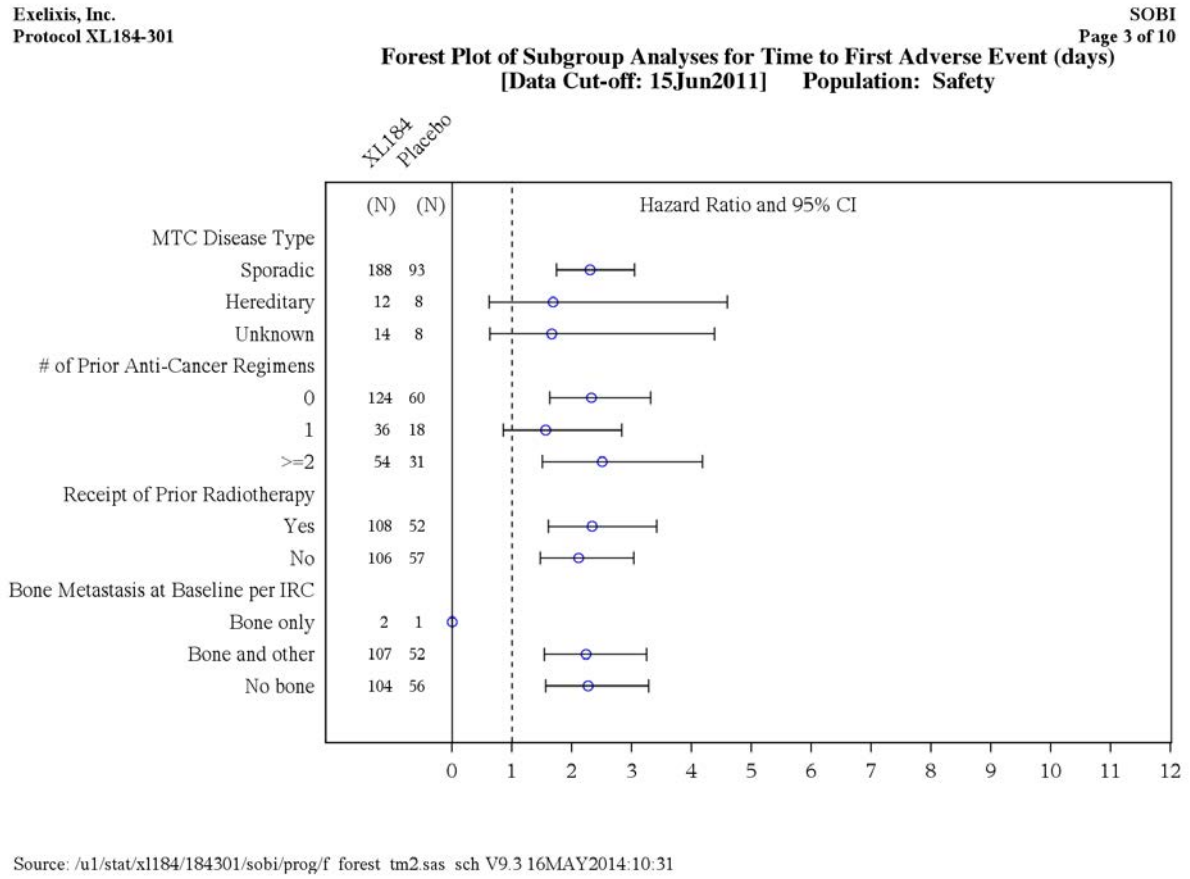


Abbildung 4-277: Forestplot (3/5) Zeit zum ersten UE

Quelle: f33_forest_fae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

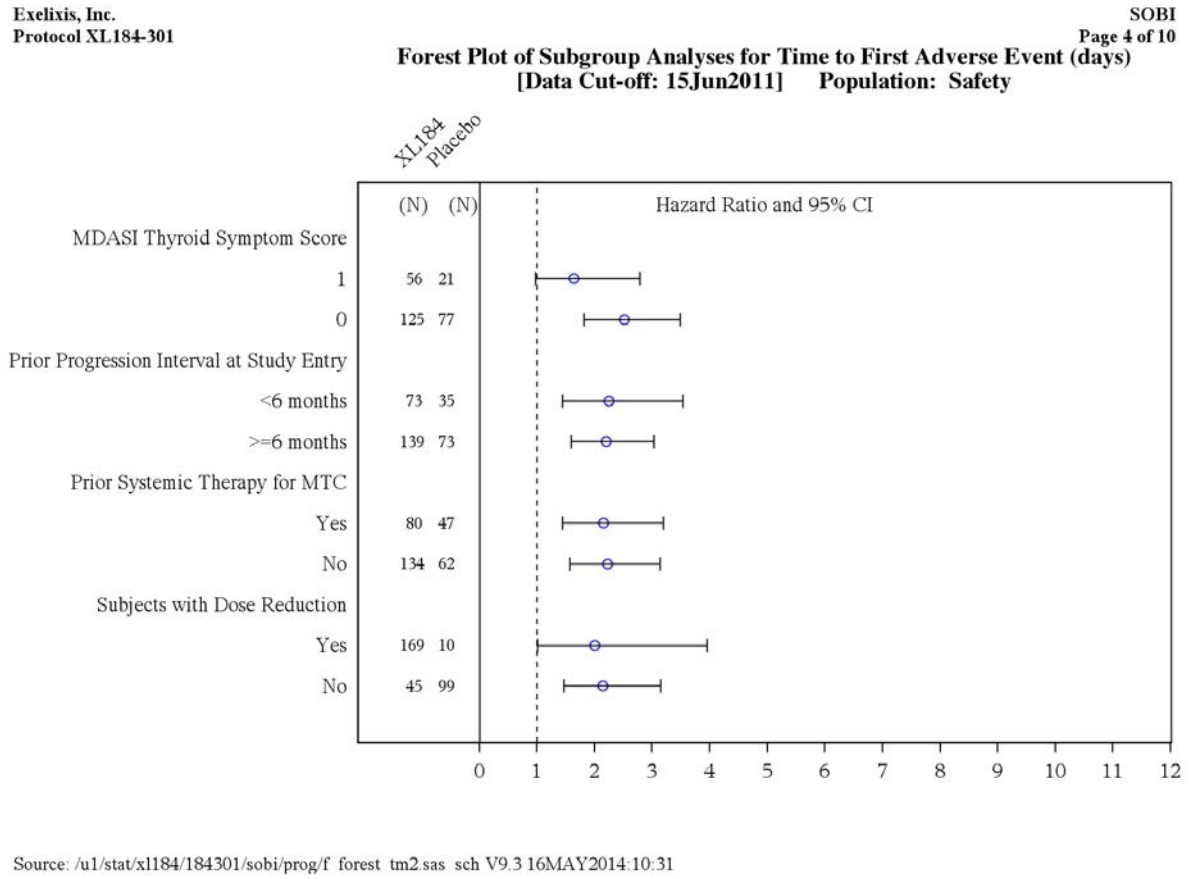


Abbildung 4-278: Forestplot (4/5) Zeit zum ersten UE

Quelle: f33_forest_fae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

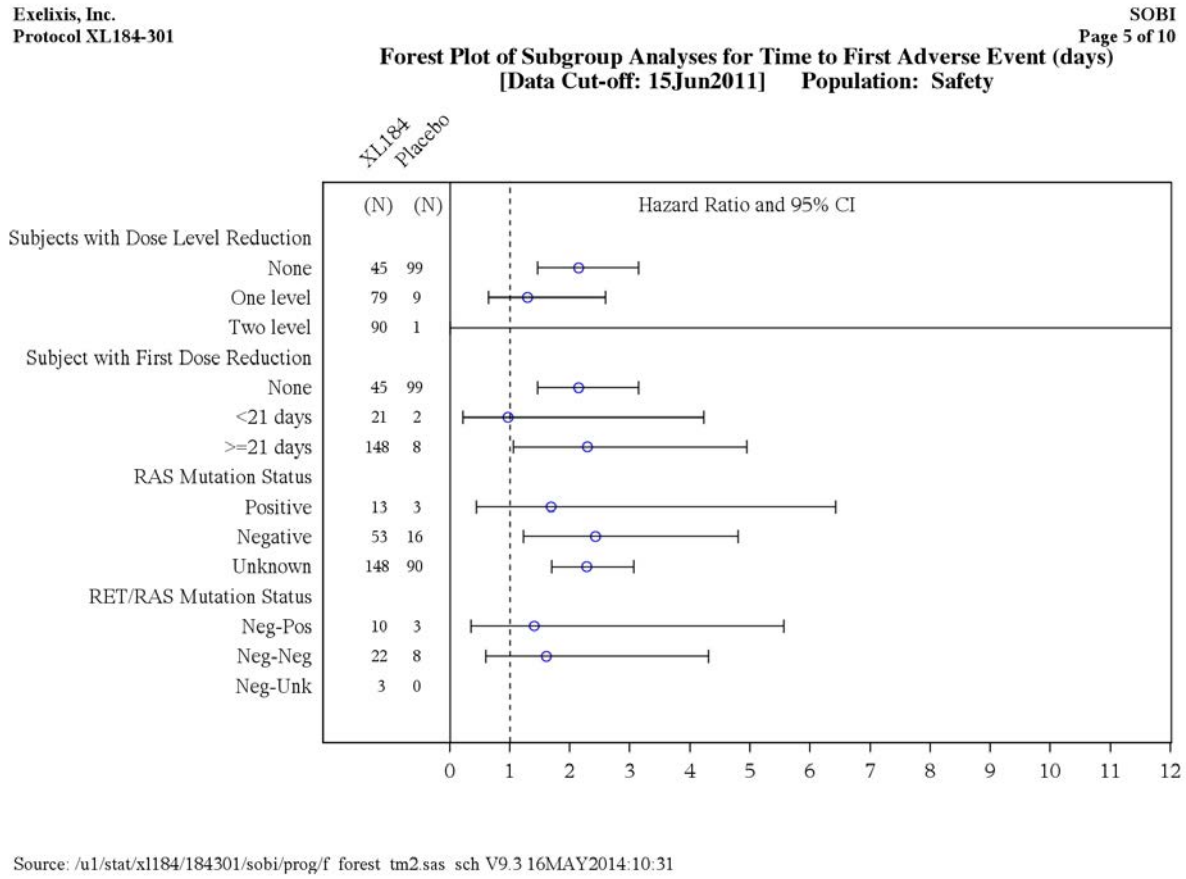


Abbildung 4-279: Forestplot (5/5) Zeit zum ersten UE

Quelle: f33_forest_fae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-363: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	167(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	85	81(95,3%)	11,0(4,0;15,0)	<0,0001	2,21(1,65;2,97)	0,459
> 65	47	47(100,0%)	3,0(1,0;6,0)	24	22(91,7%)	7,5(1,0;29,0)	0,0017	2,21(1,26;3,88)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	51(100,0%)	5,0(2,0;6,0)	32	32(100,0%)	4,5(1,0;15,0)	0,0329	1,59(0,99;2,54)	0,213
45 - 65	116	116(100,0%)	2,5(1,0;4,0)	53	49(92,5%)	14,0(5,0;18,0)	<0,0001	2,57(1,77;3,73)	
> 65	47	47(100,0%)	3,0(1,0;6,0)	24	22(91,7%)	7,5(1,0;29,0)	0,0017	2,21(1,26;3,88)	
Geschlecht									
Frauen	65	65(100,0%)	4,0(1,0;6,0)	40	39(97,5%)	6,5(1,0;12,0)	0,0015	1,86(1,20;2,90)	0,289
Männer	149	149(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	69	64(92,8%)	14,0(5,0;16,0)	<0,0001	2,41(1,75;3,33)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	22(100,0%)	3,0(1,0;6,0)	11	10(90,9%)	8,0(1,0;49,0)	0,0150	2,53(1,09;5,86)	0,786
Kaukasisch	192	192(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	98	93(94,9%)	10,0(4,0;15,0)	<0,0001	2,22(1,69;2,92)	
ECOG-PS									
0	121	121(100,0%)	3,0(2,0;5,0)	55	54(98,2%)	13,0(7,0;16,0)	<0,0001	2,50(1,74;3,58)	0,801
≥1	93	93(100,0%)	3,0(2,0;5,0)	54	49(90,7%)	5,0(1,0;15,0)	0,0001	1,96(1,35;2,86)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	44(100,0%)	3,5(1,0;6,0)	24	23(95,8%)	9,5(1,0;15,0)	0,0142	1,83(1,08;3,11)	0,629

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	167(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	84	79(94,0%)	8,5(4,0;16,0)	<0,0001	2,33(1,73;3,16)	
Unbekannt	3	3(100,0%)	1,0(1,0;8,0)	1	1(100,0%)	15,0(n. b.;n. b.)	0,1573	148E6(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	122(100,0%)	3,0(2,0;5,0)	59	56(94,9%)	13,0(5,0;16,0)	<0,0001	2,70(1,87;3,92)	0,611
Nordamerika	66	66(100,0%)	1,0(1,0;4,0)	33	32(97,0%)	5,0(1,0;14,0)	0,0003	2,08(1,29;3,38)	
Restliche Welt	26	26(100,0%)	5,5(3,0;12,0)	17	15(88,2%)	8,0(3,0;49,0)	0,0600	1,85(0,93;3,64)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	106(100,0%)	2,5(1,0;5,0)	62	57(91,9%)	15,0(5,0;18,0)	<0,0001	2,47(1,73;3,53)	0,735
Negativ	35	35(100,0%)	4,0(1,0;5,0)	11	11(100,0%)	1,0(1,0;42,0)	0,1278	1,64(0,78;3,43)	
Unbekannt	73	73(100,0%)	4,0(2,0;5,0)	36	35(97,2%)	8,0(2,0;13,0)	0,0035	1,79(1,16;2,77)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	80(100,0%)	3,0(1,0;6,0)	45	41(91,1%)	16,0(5,0;28,0)	<0,0001	2,46(1,62;3,74)	0,850
Negativ	75	75(100,0%)	4,0(1,0;5,0)	32	31(96,9%)	7,5(1,0;15,0)	0,0004	2,04(1,29;3,23)	
Unbekannt	59	59(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	32	31(96,9%)	8,5(2,0;15,0)	0,0040	1,86(1,16;3,00)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	188(100,0%)	3,0(2,0;4,0)	93	89(95,7%)	9,0(5,0;15,0)	<0,0001	2,30(1,74;3,05)	0,727
Hereditär	12	12(100,0%)	2,0(1,0;11,0)	8	8(100,0%)	2,5(1,0;29,0)	0,2376	1,69(0,62;4,60)	
Unbekannt	14	14(100,0%)	10,0(2,0;15,0)	8	6(75,0%)	13,0(1,0;n. b.)	0,2726	1,66(0,63;4,38)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	124(100.0%)	3.0(2.0,4.0)	60	56(93.3%)	8.5(3.0,16.0)	<0.0001	2.33(1.63,3.32)	0.323

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	36(100.0%)	4.5(2.0,8.0)	18	18(100.0%)	6.5(1.0,15.0)	0.1055	1.56(0.86,2.84)	
≥2	54	54(100.0%)	3.0(1.0,5.0)	31	29(93.5%)	14.0(4.0,16.0)	0.0001	2.51(1.51,4.18)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	108(100.0%)	3.0(2.0,5.0)	52	51(98.1%)	11.5(4.0,15.0)	<0.0001	2.34(1.61,3.42)	0.969
Nein	106	106(100.0%)	3.0(2.0,5.0)	57	52(91.2%)	8.0(3.0,16.0)	<0.0001	2.12(1.48,3.04)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	2(100.0%)	4.0(2.0,6.0)	1	1(100.0%)	1.0(n. b.,n. b.)	0.1573	0.00(0.00,)	0.490
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	107(100.0%)	3.0(2.0,4.0)	52	49(94.2%)	11.0(4.0,15.0)	<0.0001	2.24(1.55,3.25)	
Keine Knochenmetastasen	104	104(100.0%)	4.0(2.0,6.0)	56	53(94.6%)	8.5(4.0,18.0)	<0.0001	2.27(1.57,3.28)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	56(100,0%)	3,5(1,0;7,0)	21	21(100,0%)	7,0(1,0;15,0)	0,0408	1,64(0,97;2,79)	0,146
Niedrig	125	125(100,0%)	4,0(2,0;5,0)	77	71(92,2%)	14,0(5,0;16,0)	<0,0001	2,51(1,81;3,49)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	73(100.0%)	3.0(1.0,5.0)	35	35(100.0%)	9.0(3.0,16.0)	0.0001	2.25(1.44,3.53)	0.944
≥ 6 Monate	139	139(100.0%)	3.0(2.0,4.0)	73	67(91.8%)	11.0(5.0,15.0)	<0.0001	2.20(1.60,3.02)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	80(100,0%)	3,0(1,0;5,0)	47	45(95,7%)	12,0(5,0;16,0)	<0,0001	2,15(1,45;3,19)	0,813

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	134(100,0%)	3,0(2,0;5,0)	62	58(93,5%)	7,5(3,0;15,0)	<0,0001	2,22(1,57;3,13)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	13(100,0%)	1,0(1,0;2,0)	3	3(100,0%)	14,0(1,0;43,0)	0,3411	1,69(0,44;6,42)	0,974
Negativ	53	53(100,0%)	5,0(4,0;7,0)	16	15(93,8%)	11,0(1,0;37,0)	0,0055	2,42(1,22;4,80)	
Unbekannt	148	148(100,0%)	3,0(1,0;4,0)	90	85(94,4%)	8,5(5,0;15,0)	<0,0001	2,28(1,69;3,06)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	10(100,0%)	1,0(n. b.;n. b.)	3	3(100,0%)	14,0(1,0;43,0)	0,5068	1,41(0,36;5,56)	0,593
Neg-Neg	22	22(100,0%)	5,0(4,0;7,0)	8	8(100,0%)	1,0(1,0;42,0)	0,2782	1,60(0,60;4,30)	
Neg-Unb	3	3(100,0%)	3,0(1,0;15,0)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_32.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

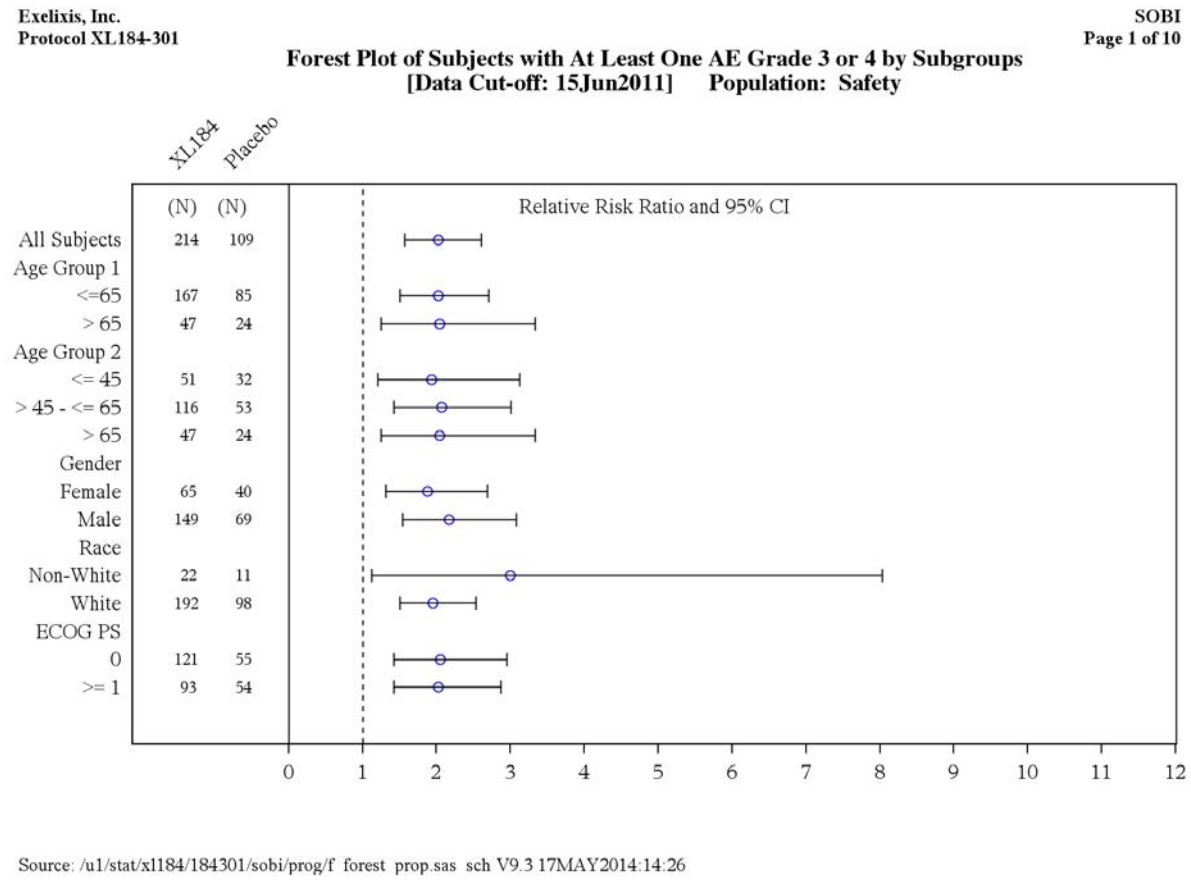


Abbildung 4-280: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

Quelle: f17_forest_prop_ae34.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

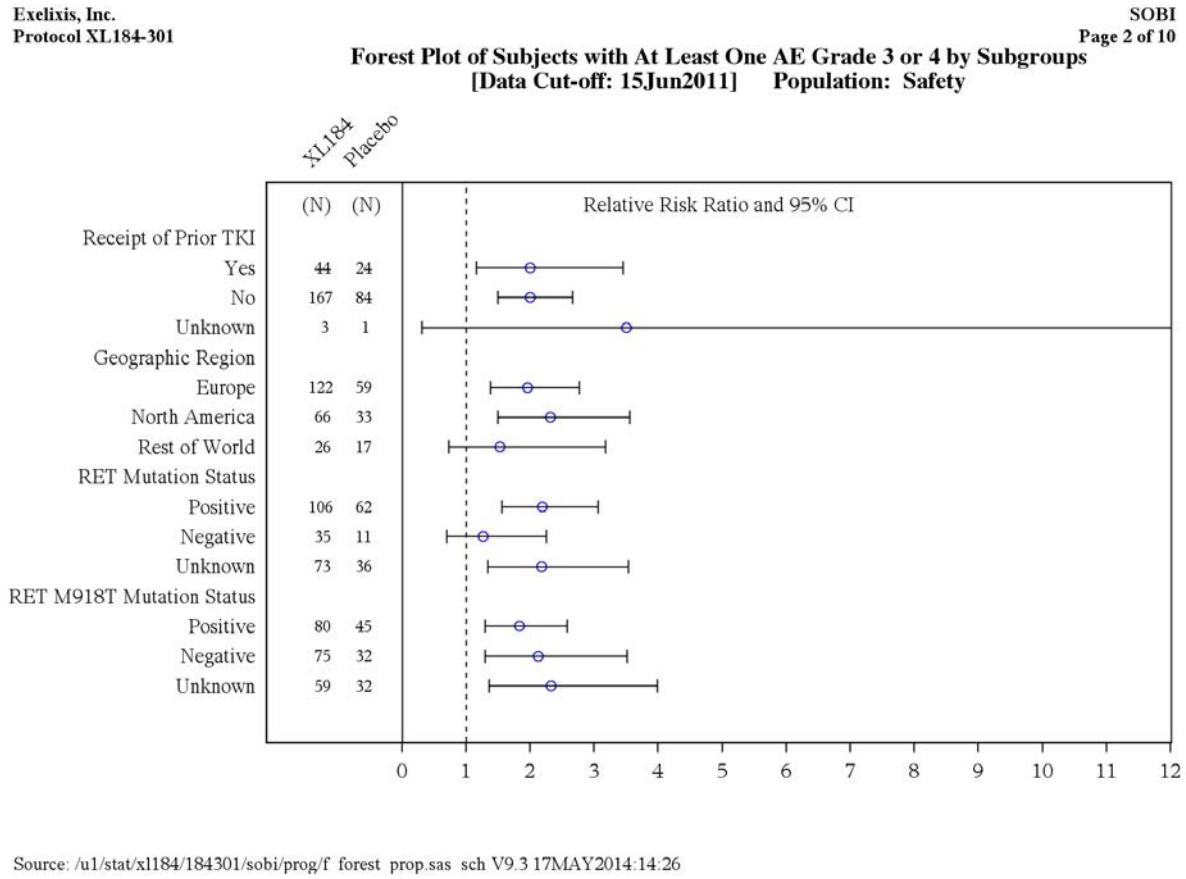


Abbildung 4-281: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

Quelle: f17_forest_prop_ae34.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

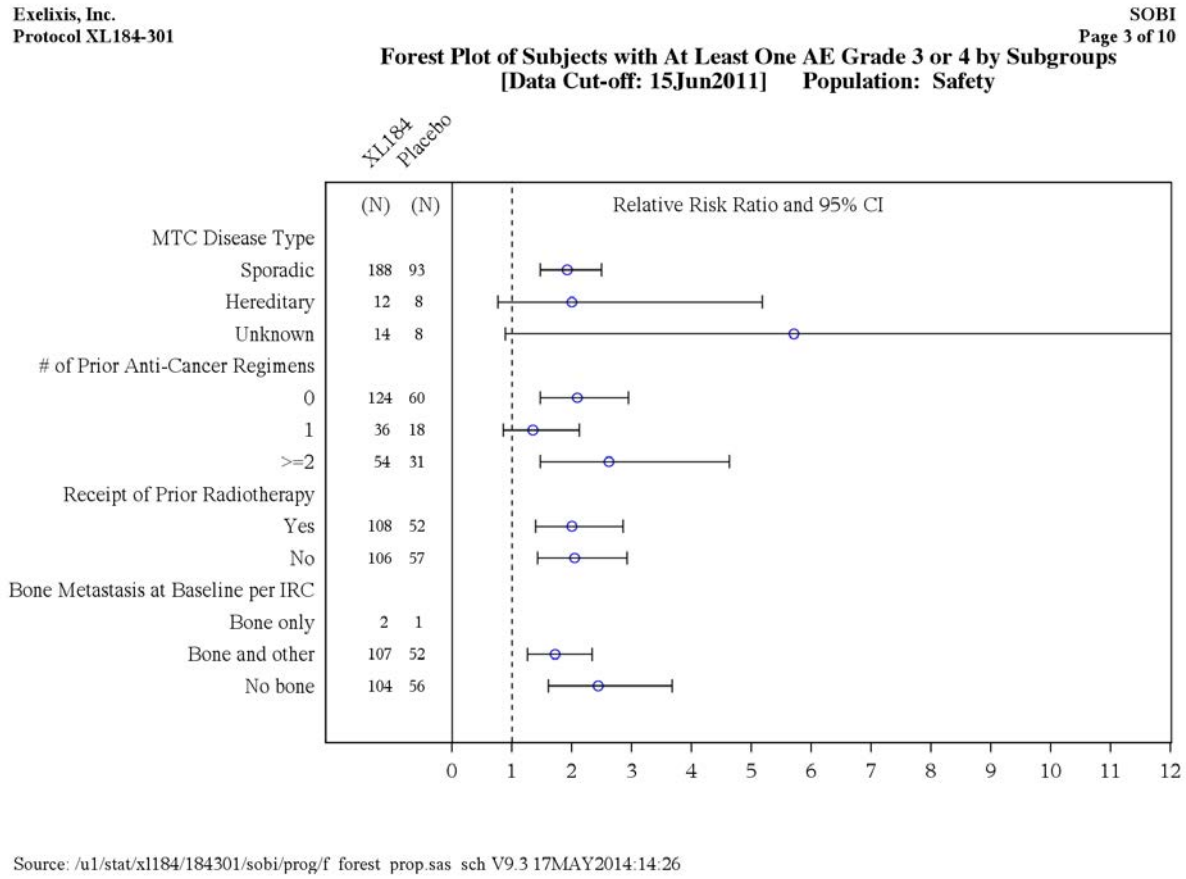


Abbildung 4-282: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

Quelle: f17_forest_prop_ae34.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

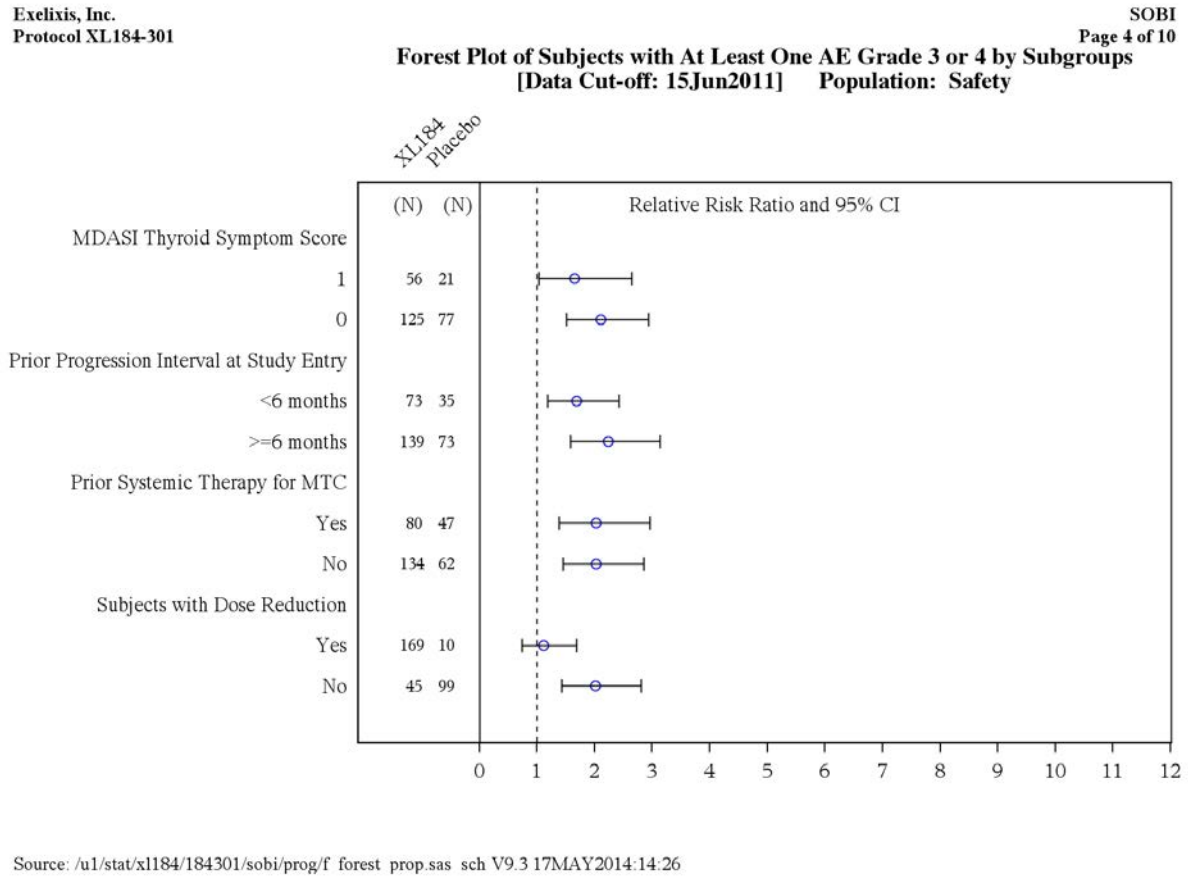


Abbildung 4-283: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

Quelle: f17_forest_prop_ae34.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

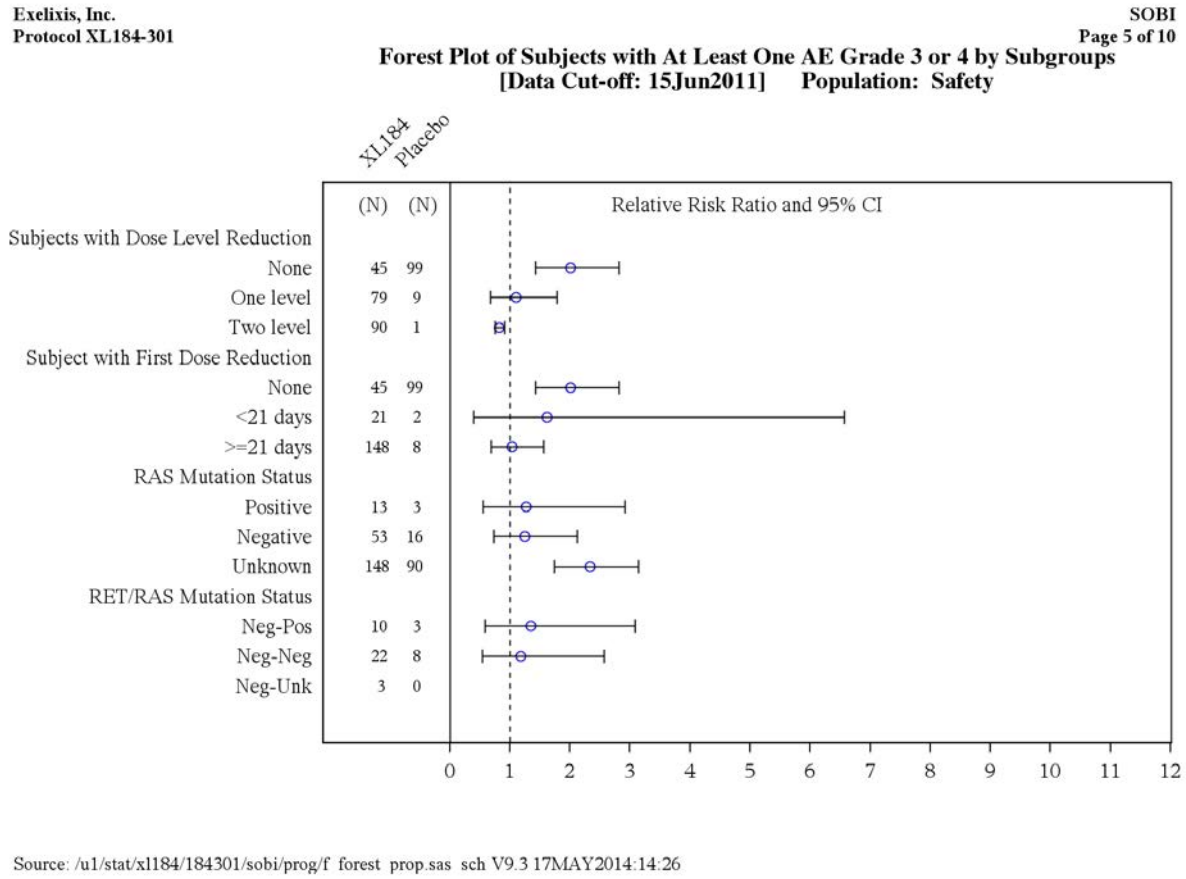


Abbildung 4-284: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4
Quelle: f17_forest_prop_ae34.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-364: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	163 (76,2%)	109	41 (37,6%)	5,30 (3,22; 8,73) <0,0001	2,02 (1,57; 2,61) <0,0001	0,39 (0,28; 0,49) <0,0001	<0,0001 <0,0001	
Altersgruppe 1									
									0,4434
≤ 65	167	123 (73,7%)	85	31 (36,5%)	4,87 (2,78; 8,52) <0,0001	2,02 (1,50; 2,71) <0,0001	0,37 (0,25; 0,49) <0,0001	<0,0001	
≥ 66	47	40 (85,1%)	24	10 (41,7%)	8,00 (2,55; 25,06) 0,0004	2,04 (1,25; 3,33) 0,0041	0,43 (0,21; 0,66) 0,0002	0,0001	
Altersgruppe 2									
									0,7203
≤45	51	37 (72,5%)	32	12 (37,5%)	4,40 (1,71; 11,32) 0,0021	1,93 (1,20; 3,12) 0,0068	0,35 (0,14; 0,56) 0,0017	0,0016	
45 - 65	116	86 (74,1%)	53	19 (35,8%)	5,13 (2,55; 10,31) <0,0001	2,07 (1,42; 3,01) 0,0002	0,38 (0,23; 0,53) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	40 (85,1%)	24	10 (41,7%)	8,00 (2,55; 25,06) 0,0004	2,04 (1,25; 3,33) 0,0041	0,43 (0,21; 0,66) 0,0002	0,0001	
Geschlecht									
									0,6655
Frauen	65	55 (84,6%)	40	18 (45,0%)	6,72 (2,69; 16,83) <0,0001	1,88 (1,31; 2,69) 0,0005	0,40 (0,22; 0,57) <0,0001	<0,0001	
Männer	149	108 (72,5%)	69	23 (33,3%)	5,27 (2,84; 9,76) <0,0001	2,17 (1,54; 3,08) <0,0001	0,39 (0,26; 0,52) <0,0001	<0,0001	
Ethnie									
									0,3203
Nicht kaukasisch	22	18 (81,8%)	11	3 (27,3%)	12,00 (2,16; 66,55) 0,0045	3,00 (1,12; 8,03) 0,0288	0,55 (0,24; 0,85) 0,0025	0,0021	
Kaukasisch	192	145 (75,5%)	98	38 (38,8%)	4,87 (2,89; 8,22) <0,0001	1,95 (1,50; 2,53) <0,0001	0,37 (0,25; 0,48) <0,0001	<0,0001	
ECOG PS									
									0,8132

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	90 (74,4%)	55	20 (36,4%)	5,08 (2,56; 10,07) <0,0001	2,05 (1,42; 2,95) 0,0001	0,38 (0,23; 0,53) <0,0001	<0,0001	
≥1	93	73 (78,5%)	54	21 (38,9%)	5,74 (2,74; 11,99) <0,0001	2,02 (1,42; 2,87) <0,0001	0,40 (0,24; 0,55) <0,0001	<0,0001	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,4559
Ja	44	33 (75,0%)	24	9 (37,5%)	5,00 (1,71; 14,60) 0,0032	2,00 (1,16; 3,45) 0,0125	0,38 (0,14; 0,61) 0,0025	0,0024	
Nein	167	127 (76,0%)	84	32 (38,1%)	5,16 (2,93; 9,09) <0,0001	2,00 (1,50; 2,66) <0,0001	0,38 (0,26; 0,50) <0,0001	<0,0001	
Unbekannt	3	3 (100,0%)	1	0 (0,0%)	21,00 (0,27; 1646,2) 0,9044	3,50 (0,31; 39,71) NE	1,00 (1,00; 1,00) 0,0833	0,0455	
Geographische Region									
									0,0487
Europa	122	89 (73,0%)	59	22 (37,3%)	4,54 (2,34; 8,79) <0,0001	1,96 (1,38; 2,77) 0,0002	0,36 (0,21; 0,50) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	60 (90,9%)	33	13 (39,4%)	15,38 (5,16; 45,84) <0,0001	2,31 (1,50; 3,55) 0,0001	0,52 (0,33; 0,70) <0,0001	<0,0001	
Restliche Welt	26	14 (53,8%)	17	6 (35,3%)	2,14 (0,61; 7,53) 0,2364	1,53 (0,73; 3,18) 0,2603	0,19 (-0,11; 0,48) 0,2386	0,2331	
RET-Mutationsstatus									
									0,2058
Positiv	106	86 (81,1%)	62	23 (37,1%)	7,29 (3,59; 14,81) <0,0001	2,19 (1,56; 3,06) <0,0001	0,44 (0,30; 0,58) <0,0001	<0,0001	
Negativ	35	24 (68,6%)	11	6 (54,5%)	1,82 (0,46; 7,26) 0,3975	1,26 (0,70; 2,25) 0,4427	0,14 (-0,19; 0,47) 0,3994	0,3942	
Unbekannt	73	53 (72,6%)	36	12 (33,3%)	5,30 (2,24; 12,56) 0,0002	2,18 (1,34; 3,53) 0,0016	0,39 (0,21; 0,58) <0,0001	<0,0001	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,9829
Positiv	80	65 (81,3%)	45	20 (44,4%)	5,42 (2,40; 12,21) <0,0001	1,83 (1,30; 2,58) 0,0006	0,37 (0,20; 0,54) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	55 (73,3%)	32	11 (34,4%)	5,25 (2,15; 12,80) 0,0003	2,13 (1,30; 3,51) 0,0029	0,39 (0,20; 0,58) 0,0002	0,0001	
Unbekannt	59	43 (72,9%)	32	10 (31,3%)	5,91 (2,30; 15,17) 0,0002	2,33 (1,36; 3,99) 0,002	0,42 (0,22; 0,61) 0,0001	0,0001	
MTC-Form									
									0,5839
Sporadisch	188	144 (76,6%)	93	37 (39,8%)	4,95 (2,90; 8,46) <0,0001	1,93 (1,48; 2,50) <0,0001	0,37 (0,25; 0,48) <0,0001	<0,0001	
Hereditär	12	9 (75,0%)	8	3 (37,5%)	5,00 (0,72; 34,73) 0,1036	2,00 (0,77; 5,18) 0,1537	0,38 (-0,04; 0,79) 0,1021	0,0935	
Unbekannt	14	10 (71,4%)	8	1 (12,5%)	17,50 (1,60; 191,89) 0,0192	5,71 (0,89; 36,82) 0,0667	0,59 (0,26; 0,92) 0,0094	0,0078	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,3181
0	124	95 (76,6%)	60	22 (36,7%)	5,66 (2,90; 11,06) <0,0001	2,09 (1,48; 2,95) <0,0001	0,40 (0,26; 0,54) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	27 (75,0%)	18	10 (55,6%)	2,40 (0,72; 7,95) 0,1518	1,35 (0,86; 2,13) 0,1953	0,19 (-0,08; 0,46) 0,1508	0,147	
>=2	54	41 (75,9%)	31	9 (29,0%)	7,71 (2,85; 20,86) <0,0001	2,62 (1,48; 4,63) 0,001	0,47 (0,27; 0,67) <0,0001	<0,0001	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,989
Ja	108	83 (76,9%)	52	20 (38,5%)	5,31 (2,60; 10,87) <0,0001	2,00 (1,40; 2,86) 0,0002	0,38 (0,23; 0,54) <0,0001	<0,0001	
Nein	106	80 (75,5%)	57	21 (36,8%)	5,27 (2,63; 10,59) <0,0001	2,05 (1,43; 2,93) <0,0001	0,39 (0,24; 0,54) <0,0001	<0,0001	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,4724
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	85 (79,4%)	52	24 (46,2%)	4,51 (2,20; 9,25) <0,0001	1,72 (1,26; 2,34) 0,0006	0,33 (0,18; 0,49) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	77 (74,0%)	56	17 (30,4%)	6,54 (3,19; 13,42) <0,0001	2,44 (1,61; 3,68) <0,0001	0,44 (0,29; 0,58) <0,0001	<0,0001	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,769
Hoch	56	44 (78,6%)	21	10 (47,6%)	4,03 (1,39; 11,74) 0,0105	1,65 (1,03; 2,64) 0,0364	0,31 (0,07; 0,55) 0,0086	0,0082	
Niedrig	125	89 (71,2%)	77	26 (33,8%)	4,85 (2,63; 8,93) <0,0001	2,11 (1,51; 2,94) <0,0001	0,37 (0,24; 0,51) <0,0001	<0,0001	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,7987
<6 Monate	73	60 (82,2%)	35	17 (48,6%)	4,89 (2,00; 11,95) 0,0005	1,69 (1,18; 2,42) 0,0039	0,34 (0,15; 0,52) 0,0003	0,0003	
≥ 6 Monate	139	102 (73,4%)	73	24 (32,9%)	5,63 (3,04; 10,43) <0,0001	2,23 (1,58; 3,14) <0,0001	0,41 (0,27; 0,54) <0,0001	<0,0001	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,8976

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	62 (77,5%)	47	18 (38,3%)	5,55 (2,52; 12,21) <0,0001	2,02 (1,38; 2,96) 0,0003	0,39 (0,23; 0,56) <0,0001	<0,0001	
Nein	134	101 (75,4%)	62	23 (37,1%)	5,19 (2,71; 9,92) <0,0001	2,03 (1,45; 2,85) <0,0001	0,38 (0,24; 0,52) <0,0001	<0,0001	
RAS Mutationsstatus									
									0,0453
Positiv	13	11 (84,6%)	3	2 (66,7%)	2,75 (0,16; 46,79) 0,4842	1,27 (0,55; 2,92) 0,5748	0,18 (-0,39; 0,75) 0,487	0,4728	
Negativ	53	33 (62,3%)	16	8 (50,0%)	1,65 (0,53; 5,09) 0,3836	1,25 (0,73; 2,12) 0,4198	0,12 (-0,15; 0,40) 0,3847	0,3813	
Unbekannt	148	119 (80,4%)	90	31 (34,4%)	7,81 (4,31; 14,16) <0,0001	2,33 (1,74; 3,14) <0,0001	0,46 (0,34; 0,58) <0,0001	<0,0001	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,5247
Neg-Pos	10	9 (90,0%)	3	2 (66,7%)	4,50 (0,19; 106,82) 0,3519	1,35 (0,59; 3,08) 0,4766	0,23 (-0,33; 0,80) 0,3452	0,3259	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	13 (59,1%)	8	4 (50,0%)	1,44 (0,28; 7,34) 0,6575	1,18 (0,54; 2,57) 0,6728	0,09 (-0,31; 0,49) 0,6622	0,6568	
Neg-Unb	3	2 (66,7%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: 140505_Sobi_MTC_T_propsub_ae34_Sub.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

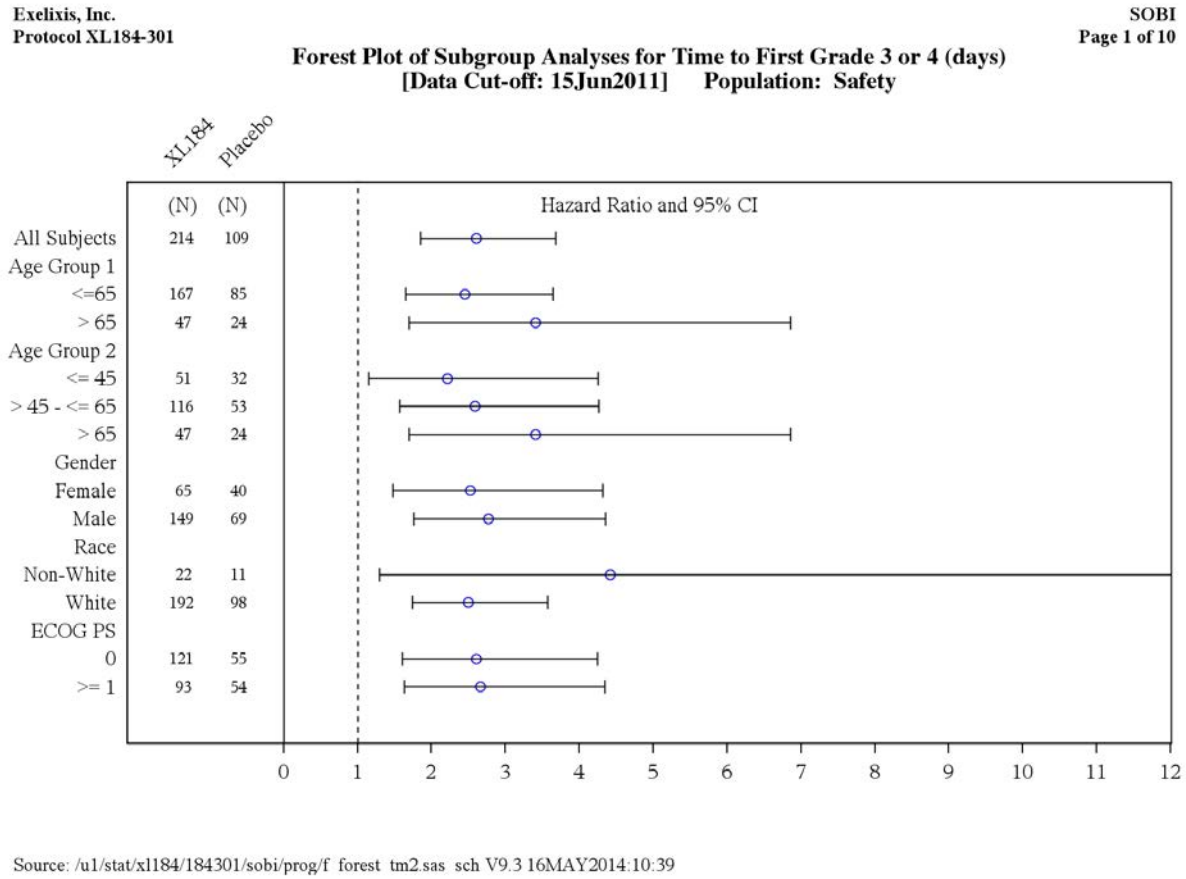


Abbildung 4-285: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

Quelle: f32_forest_fae34

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

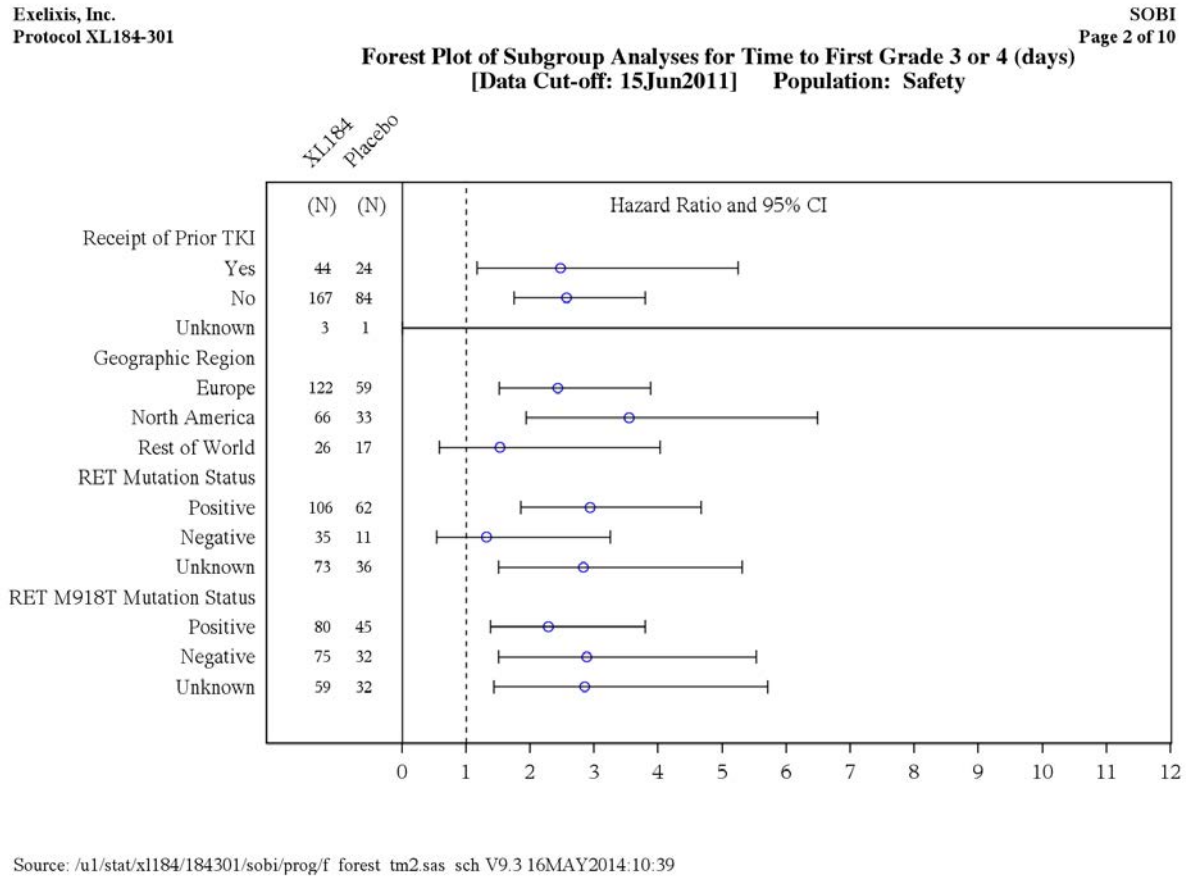


Abbildung 4-286: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

Quelle: f32_forest_fae34

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt. RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

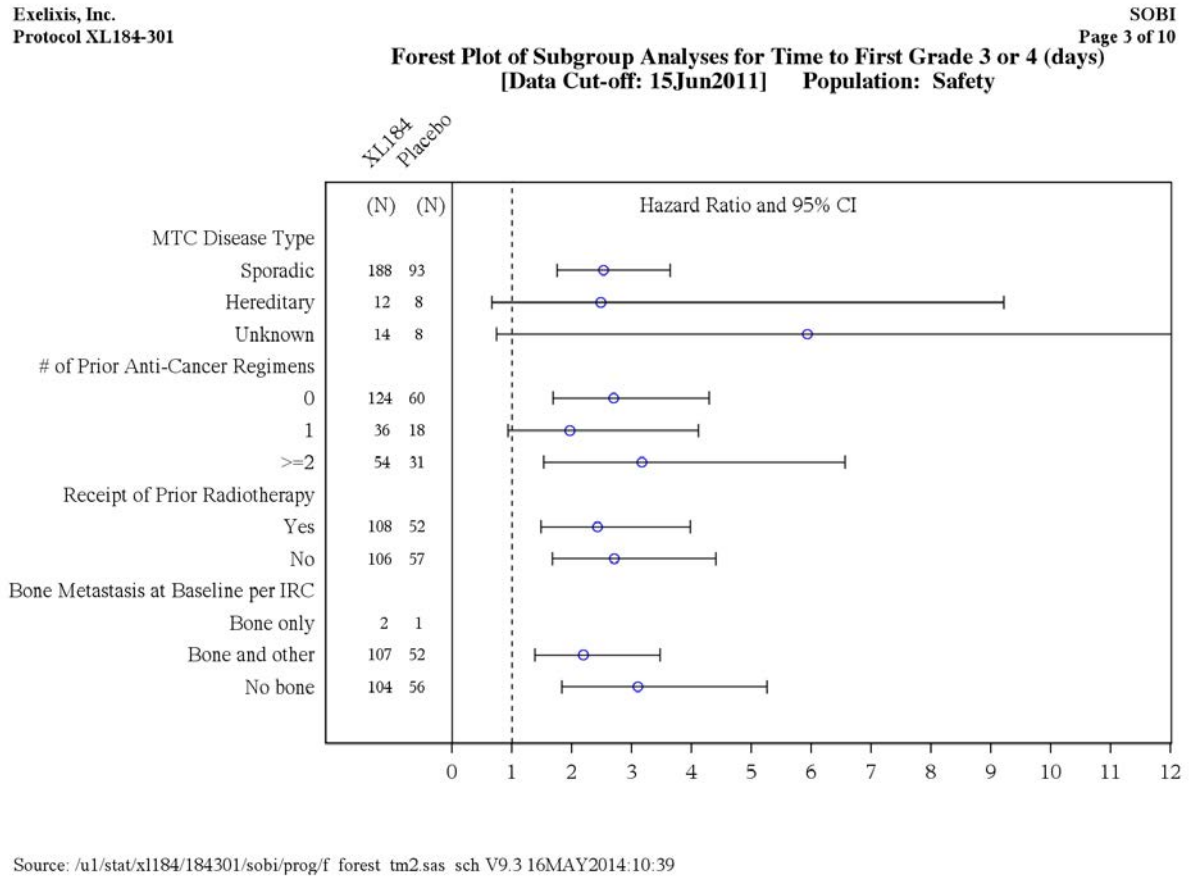


Abbildung 4-287: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

Quelle: f32_forest_fae34

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

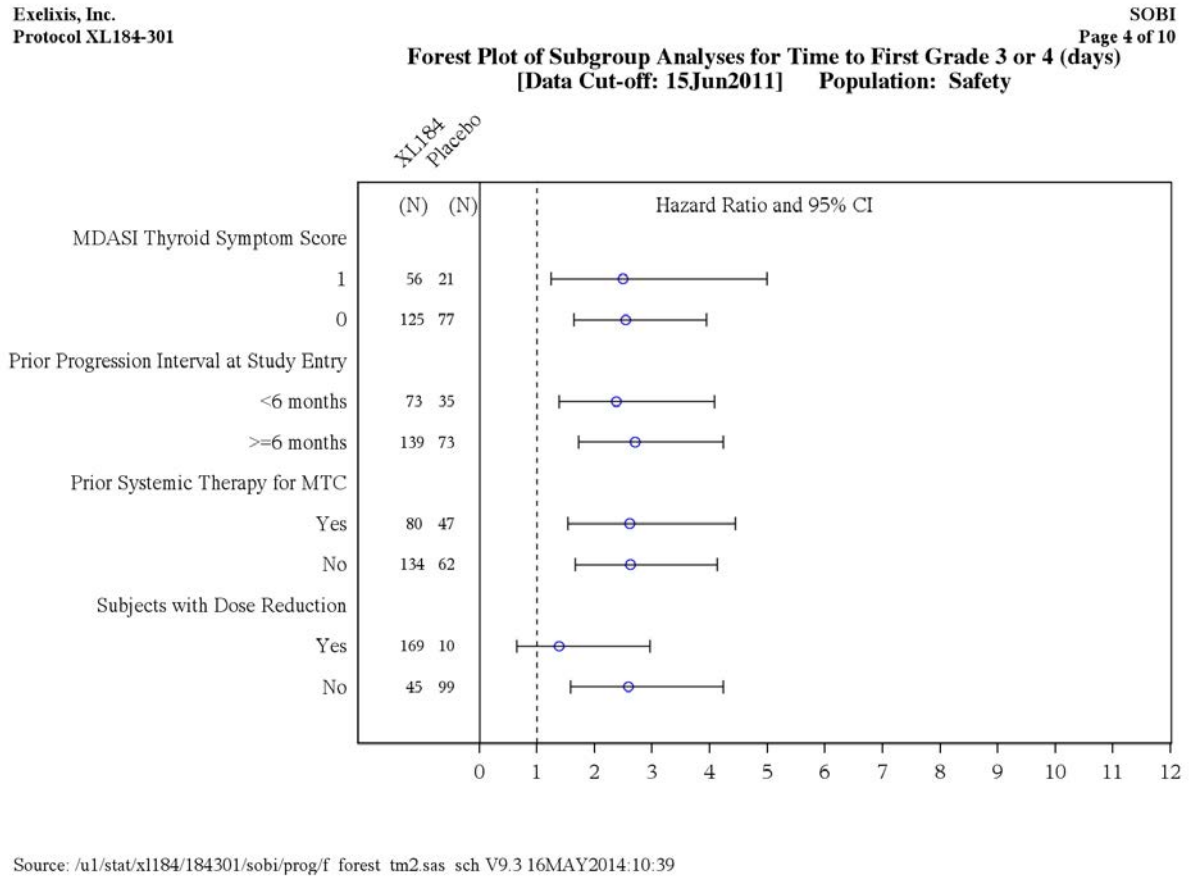


Abbildung 4-288: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

Quelle: f32_forest_fae34

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

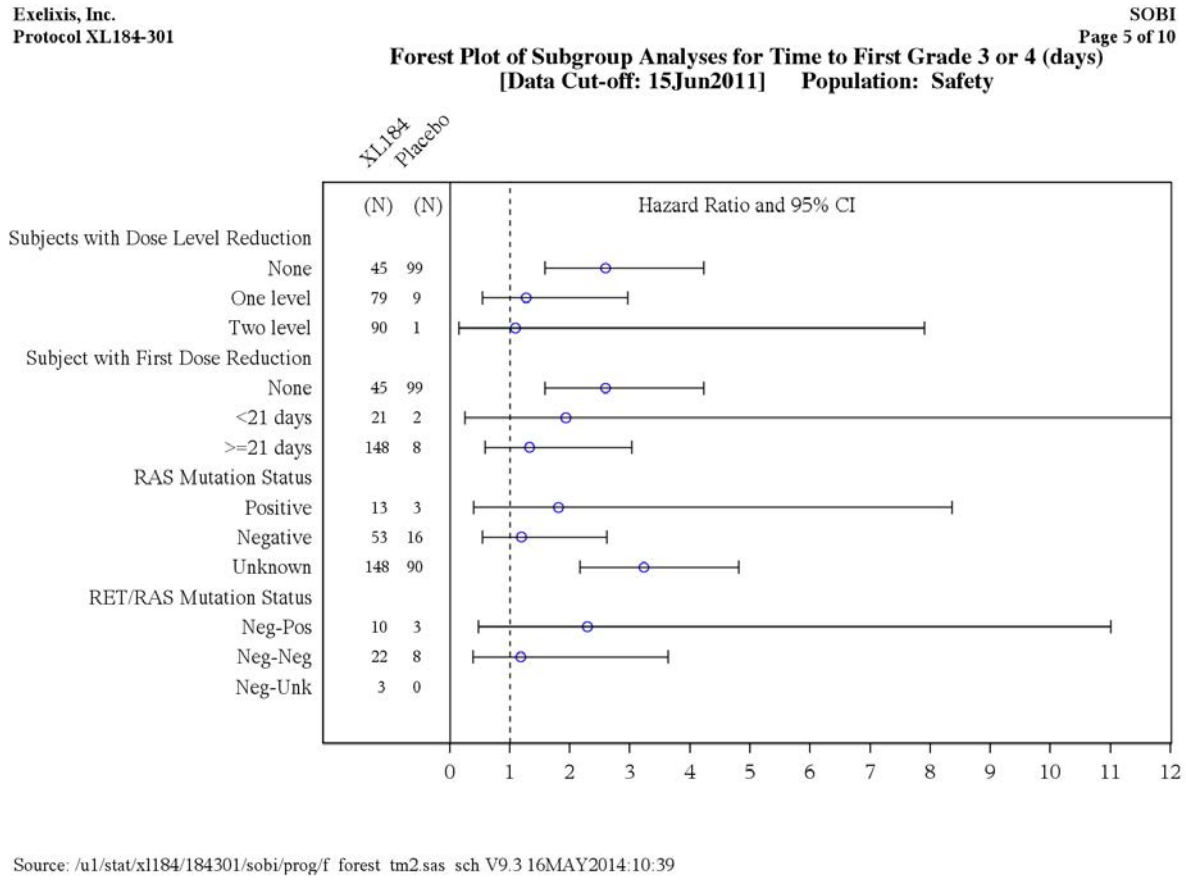


Abbildung 4-289: Forestplot (5/5) Zeit zum ersten UE Grad 3/4

Quelle: f32_forest_fae34

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-365: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	123(73,7%)	43,0(32,0;62,0)	85	31(36,5%)	n. b.(120,0;n. b.)	<0,0001	2,45(1,65;3,64)	0,482
> 65	47	40(85,1%)	33,0(18,0;60,0)	24	10(41,7%)	188,0(84,0;n. b.)	0,0003	3,41(1,70;6,86)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	37(72,5%)	43,0(20,0;171,0)	32	12(37,5%)	n. b.(61,0;n. b.)	0,0141	2,21(1,15;4,25)	0,744
45 - 65	116	86(74,1%)	43,5(32,0;65,0)	53	19(35,8%)	150,0(120,0;n. b.)	0,0001	2,58(1,57;4,26)	
> 65	47	40(85,1%)	33,0(18,0;60,0)	24	10(41,7%)	188,0(84,0;n. b.)	0,0003	3,41(1,70;6,86)	
Geschlecht									
Frauen	65	55(84,6%)	32,0(17,0;62,0)	40	18(45,0%)	150,0(84,0;n. b.)	0,0005	2,52(1,47;4,31)	0,913
Männer	149	108(72,5%)	44,0(33,0;57,0)	69	23(33,3%)	n. b.(115,0;n. b.)	<0,0001	2,77(1,76;4,35)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	18(81,8%)	50,0(15,0;196,0)	11	3(27,3%)	n. b.(82,0;n. b.)	0,0091	4,41(1,29;15,05)	0,398
Kaukasisch	192	145(75,5%)	41,0(31,0;53,0)	98	38(38,8%)	188,0(120,0;n. b.)	<0,0001	2,49(1,74;3,57)	
ECOG-PS									
0	121	90(74,4%)	44,0(36,0;102,0)	55	20(36,4%)	188,0(120,0;n. b.)	0,0001	2,61(1,60;4,25)	0,987
≥1	93	73(78,5%)	33,0(19,0;51,0)	54	21(38,9%)	142,0(84,0;n. b.)	<0,0001	2,66(1,63;4,34)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Ja	44	33(75,0%)	40,0(21,0;103,0)	24	9(37,5%)	120,0(83,0;n. b.)	0,0139	2,48(1,17;5,24)	0,980
Nein	167	127(76,0%)	44,0(33,0;60,0)	84	32(38,1%)	n. b.(140,0;n. b.)	<0,0001	2,57(1,74;3,80)	
Unbekannt	3	3(100,0%)	14,0(1,0;37,0)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1823	154E6(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	89(73,0%)	45,0(36,0;72,0)	59	22(37,3%)	n. b.(120,0;n. b.)	0,0001	2,43(1,52;3,88)	0,298
Nordamerika	66	60(90,9%)	28,0(15,0;33,0)	33	13(39,4%)	188,0(112,0;n. b.)	<0,0001	3,54(1,93;6,49)	
Restliche Welt	26	14(53,8%)	199,0(40,0;n. b.)	17	6(35,3%)	142,0(106,0;n. b.)	0,3824	1,53(0,58;4,03)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	86(81,1%)	40,5(30,0;50,0)	62	23(37,1%)	n. b.(140,0;n. b.)	<0,0001	2,94(1,85;4,67)	0,253
Negativ	35	24(68,6%)	44,0(16,0;107,0)	11	6(54,5%)	112,0(15,0;142,0)	0,5449	1,32(0,54;3,24)	
Unbekannt	73	53(72,6%)	43,0(27,0;82,0)	36	12(33,3%)	n. b.(106,0;n. b.)	0,0007	2,83(1,51;5,31)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	65(81,3%)	40,5(23,0;57,0)	45	20(44,4%)	169,0(84,0;n. b.)	0,0009	2,28(1,38;3,79)	0,754
Negativ	75	55(73,3%)	44,0(32,0;93,0)	32	11(34,4%)	n. b.(106,0;n. b.)	0,0008	2,88(1,50;5,52)	
Unbekannt	59	43(72,9%)	43,0(27,0;131,0)	32	10(31,3%)	n. b.(113,0;n. b.)	0,0018	2,85(1,43;5,71)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	144(76,6%)	43,0(32,0;53,0)	93	37(39,8%)	188,0(115,0;n. b.)	<0,0001	2,53(1,76;3,64)	0,779
Hereditär	12	9(75,0%)	41,0(13,0;302,0)	8	3(37,5%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,1577	2,48(0,67;9,21)	
Unbekannt	14	10(71,4%)	61,0(16,0;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(53,0;n. b.)	0,0558	5,94(0,75;47,00)	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	95(76,6%)	43,0(31,0;72,0)	60	22(36,7%)	n. b.(140,0;n. b.)	<0,0001	2,70(1,69;4,30)	0,509
1	36	27(75,0%)	40,0(16,0;65,0)	18	10(55,6%)	112,0(83,0;n. b.)	0,0662	1,97(0,94;4,12)	
≥2	54	41(75,9%)	41,5(23,0;99,0)	31	9(29,0%)	n. b.(120,0;n. b.)	0,0010	3,17(1,53;6,56)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	83(76,9%)	40,0(30,0;60,0)	52	20(38,5%)	188,0(85,0;n. b.)	0,0002	2,43(1,49;3,98)	0,740
Nein	106	80(75,5%)	43,0(29,0;65,0)	57	21(36,8%)	n. b.(115,0;n. b.)	<0,0001	2,72(1,68;4,40)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,494
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	85(79,4%)	41,0(29,0;57,0)	52	24(46,2%)	169,0(83,0;n. b.)	0,0005	2,20(1,39;3,47)	
Keine Knochenmetastasen	104	77(74,0%)	40,0(30,0;99,0)	56	17(30,4%)	n. b.(140,0;n. b.)	<0,0001	3,11(1,83;5,26)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	44(78,6%)	29,5(16,0;37,0)	21	10(47,6%)	150,0(83,0;n. b.)	0,0070	2,50(1,25;4,99)	0,956
Niedrig	125	89(71,2%)	51,0(40,0;110,0)	77	26(33,8%)	n. b.(115,0;n. b.)	<0,0001	2,54(1,64;3,94)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	60(82,2%)	33,0(21,0;57,0)	35	17(48,6%)	140,0(82,0;n. b.)	0,0012	2,37(1,38;4,08)	0,688

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
6 Monate	139	102(73,4%)	44,0(34,0;62,0)	73	24(32,9%)	188,0(120,0;n. b.)	<0,0001	2,70(1,73;4,23)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	62(77,5%)	40,0(30,0;60,0)	47	18(38,3%)	169,0(112,0;n. b.)	0,0002	2,61(1,53;4,45)	0,874
Nein	134	101(75,4%)	43,0(31,0;72,0)	62	23(37,1%)	n. b.(140,0;n. b.)	<0,0001	2,62(1,66;4,13)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	11(84,6%)	15,0(6,0;50,0)	3	2(66,7%)	43,0(18,0;n. b.)	0,4373	1,81(0,39;8,36)	0,078
Negativ	53	33(62,3%)	103,0(43,0;335,0)	16	8(50,0%)	142,0(59,0;169,0)	0,6516	1,20(0,55;2,62)	
Unbekannt	148	119(80,4%)	34,0(29,0;45,0)	90	31(34,4%)	n. b.(140,0;n. b.)	<0,0001	3,23(2,17;4,81)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	9(90,0%)	14,0(1,0;32,0)	3	2(66,7%)	43,0(18,0;n. b.)	0,2867	2,29(0,47;11,00)	0,569
Neg-Neg	22	13(59,1%)	85,0(36,0;n. b.)	8	4(50,0%)	112,0(2,0;142,0)	0,7739	1,18(0,38;3,63)	
Neg-Unb	3	2(66,7%)	644,0(3,0;644,0)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_33.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

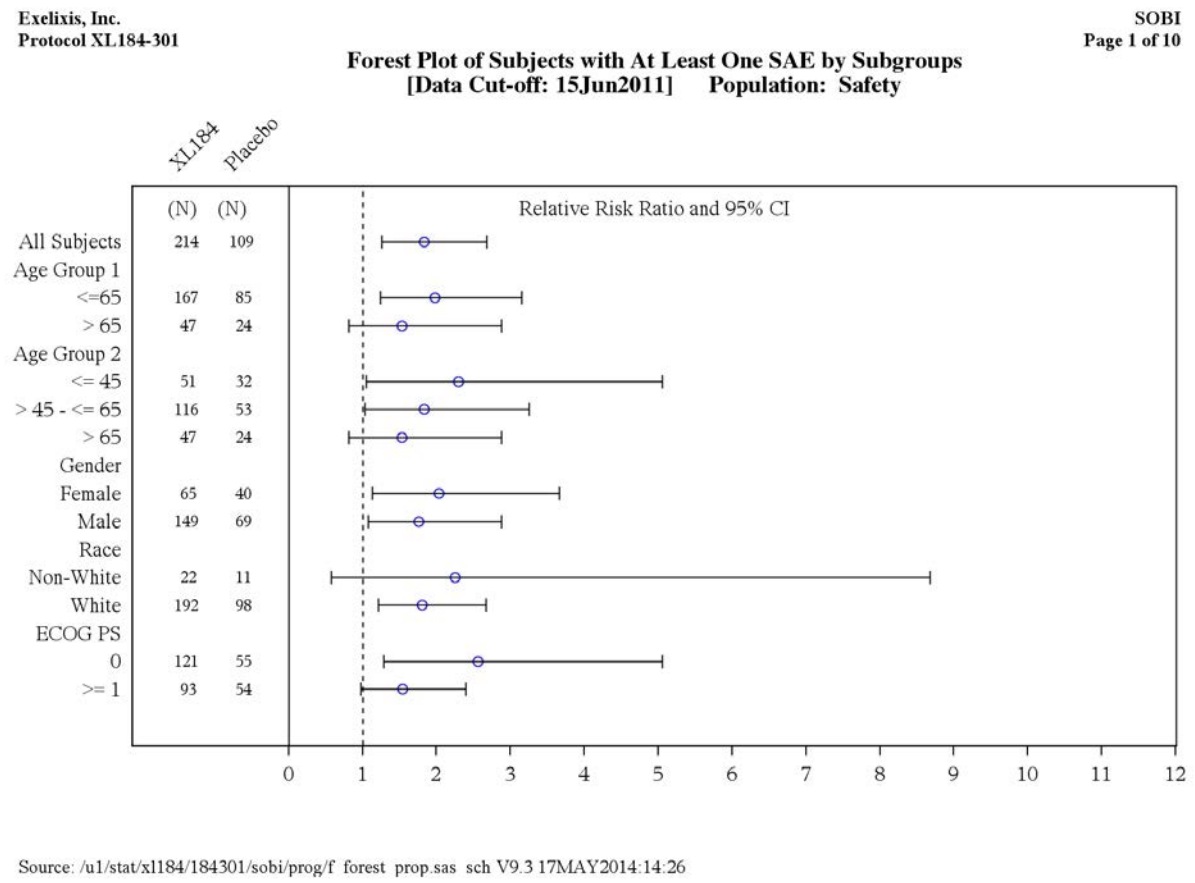


Abbildung 4-290: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem SUE

Quelle: f12_forest_prop_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

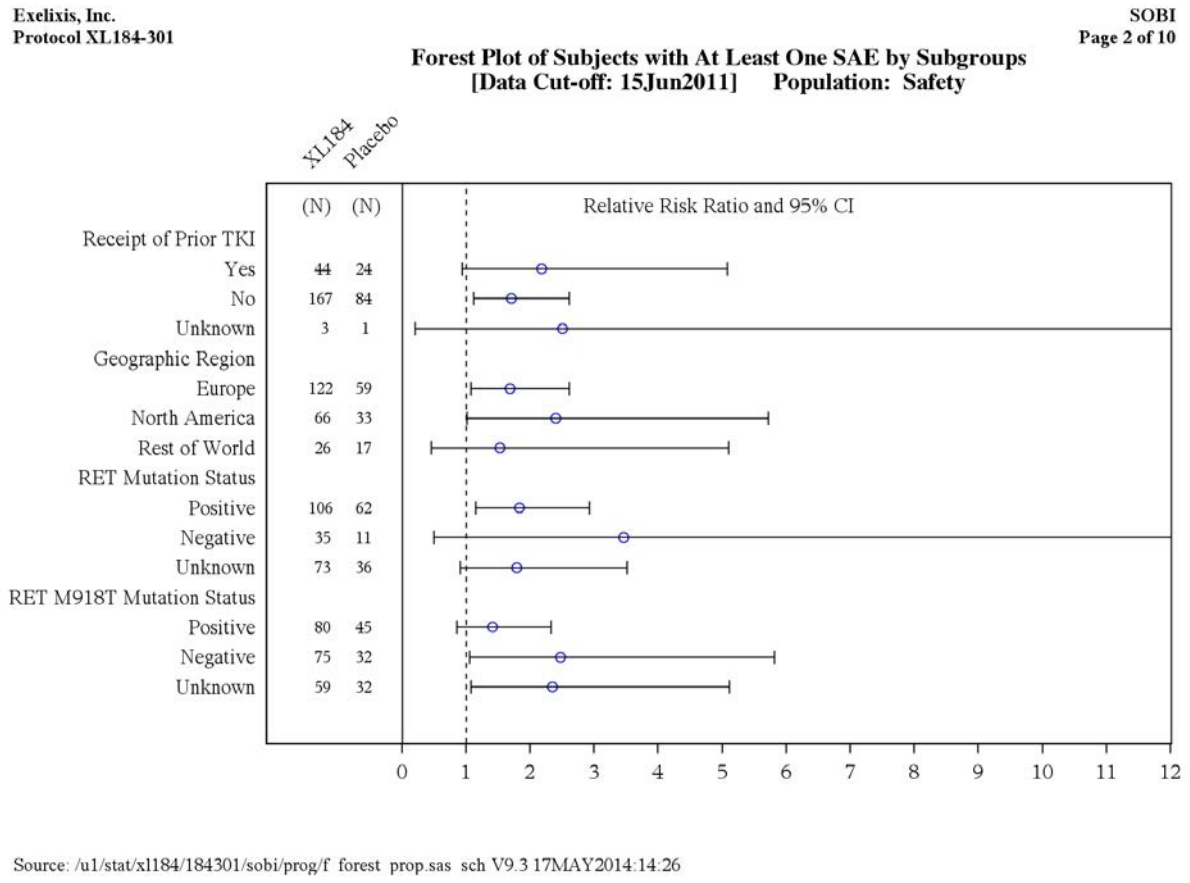


Abbildung 4-291: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem SUE

Quelle: f12_forest_prop_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

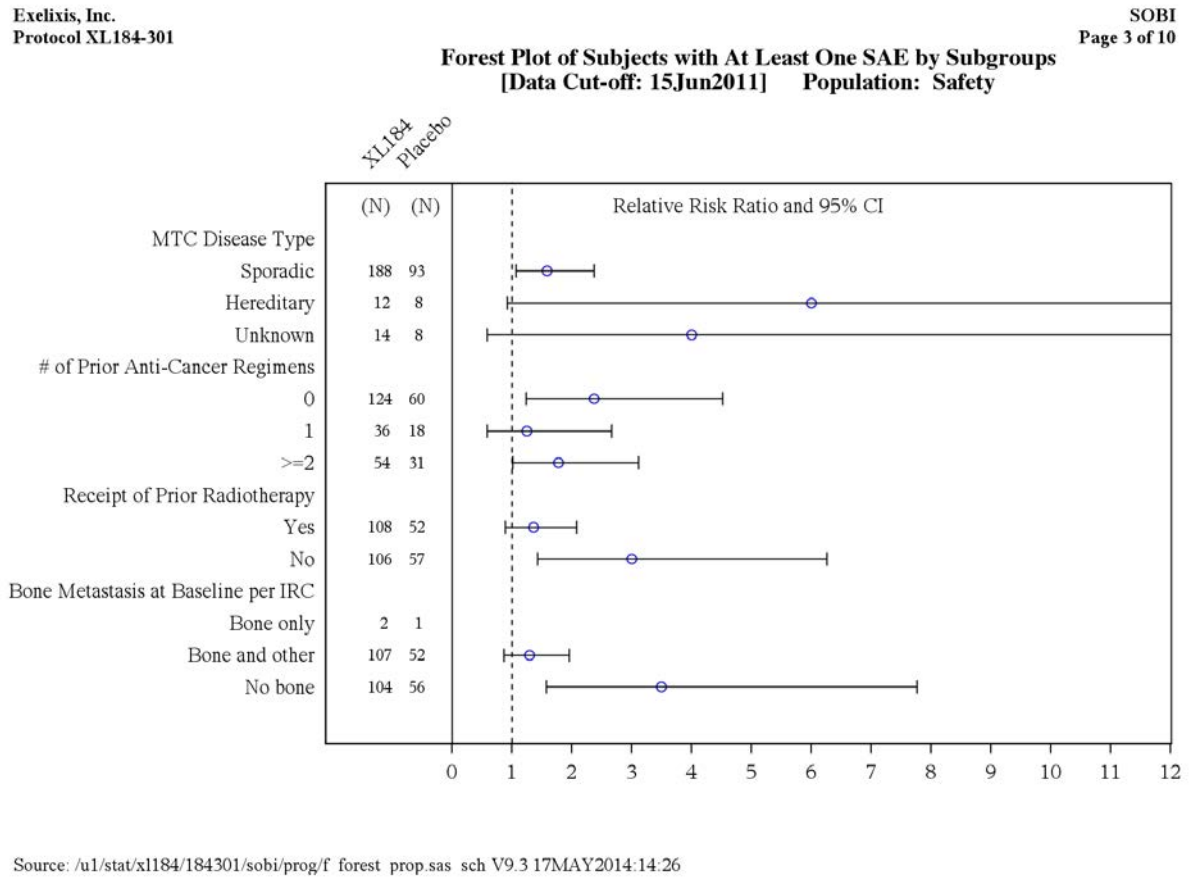


Abbildung 4-292: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem SUE

Quelle: f12_forest_prop_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

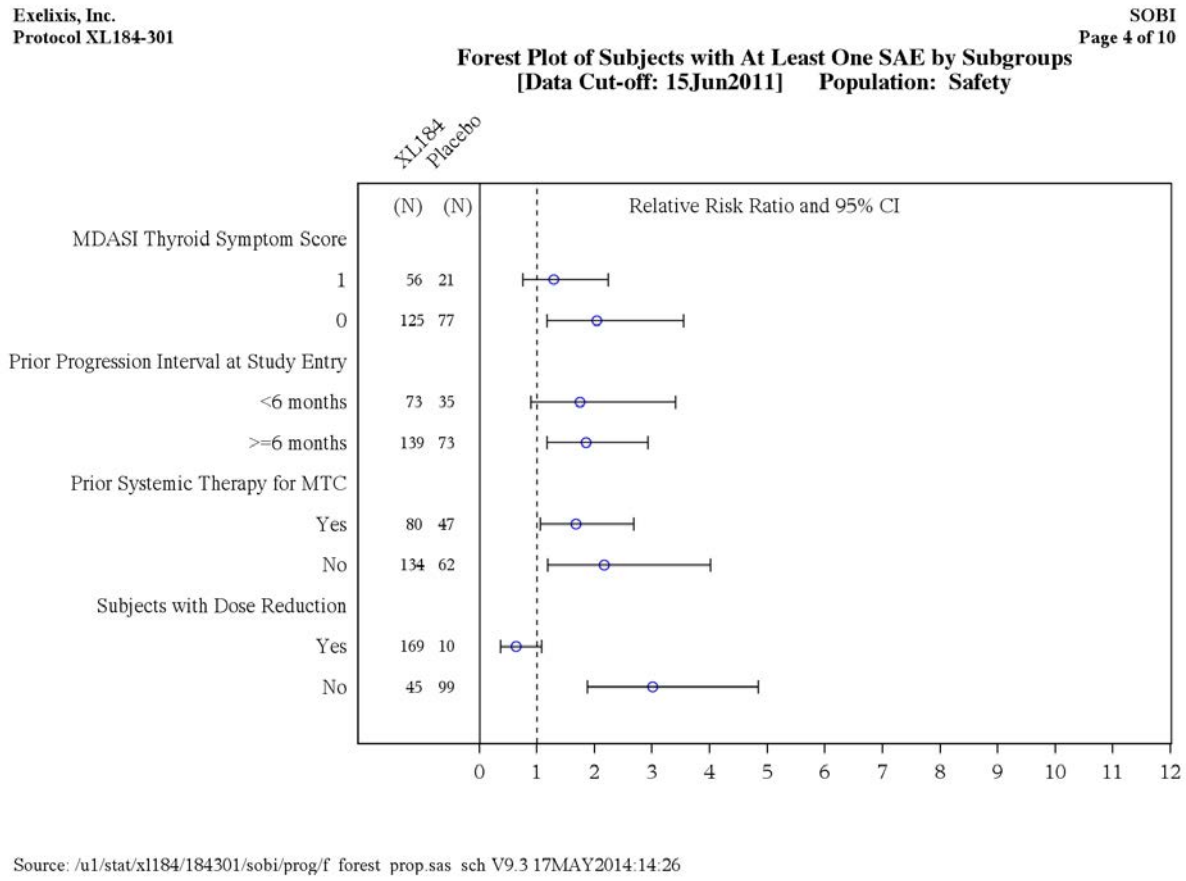


Abbildung 4-293: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem SUE

Quelle: f12_forest_prop_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

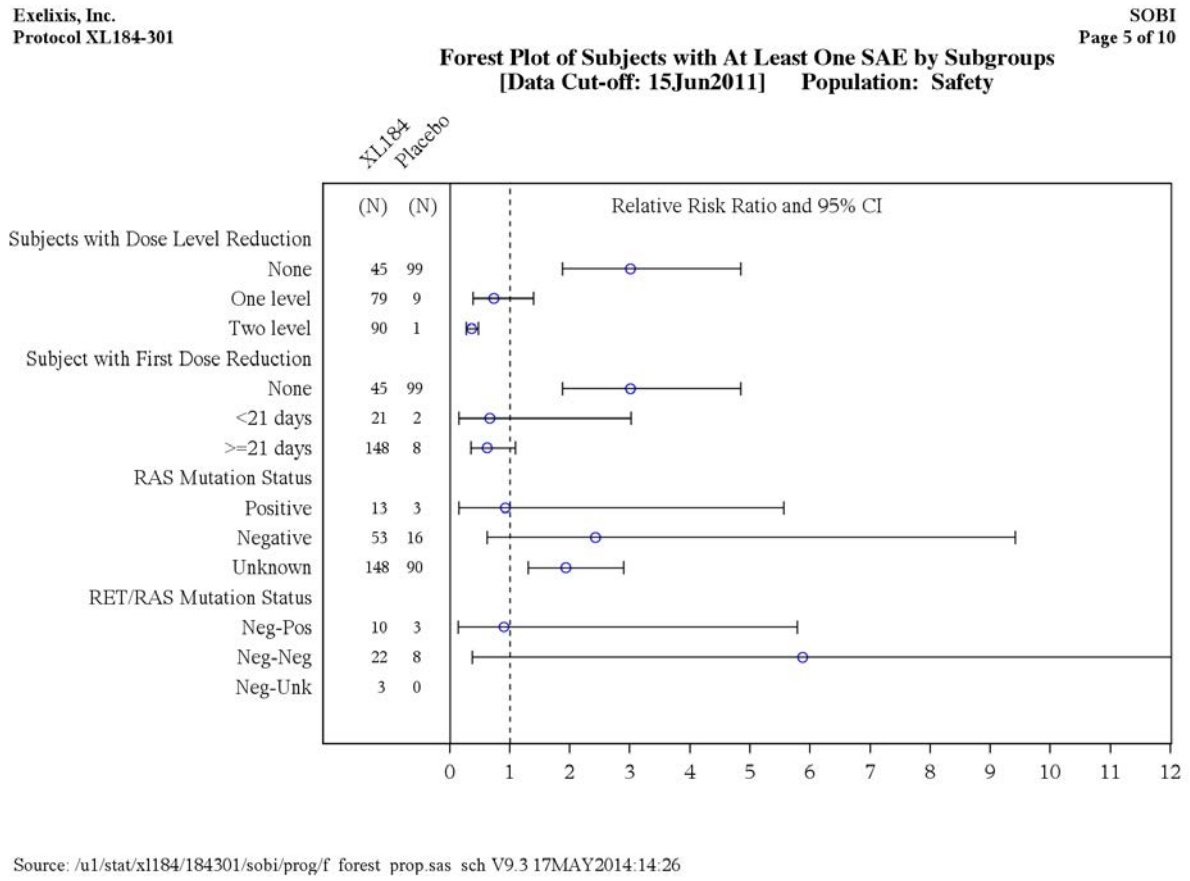


Abbildung 4-294: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem SUE

Quelle: f12_forest_prop_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-366: Subgruppenanalyse für SUE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	90 (42,1%)	109	25 (22,9%)	2,44 (1,45; 4,11) 0,0008	1,83 (1,26; 2,68) 0,0017	0,19 (0,09; 0,29) 0,0007	0,0007 0,0006	
Altersgruppe 1									
									0,7116
≤ 65	167	66 (39,5%)	85	17 (20,0%)	2,61 (1,41; 4,84) 0,0022	1,98 (1,24; 3,15) 0,0041	0,20 (0,08; 0,31) 0,0019	0,0018	
≥ 66	47	24 (51,1%)	24	8 (33,3%)	2,09 (0,75; 5,81) 0,1589	1,53 (0,81; 2,88) 0,1854	0,18 (-0,06; 0,41) 0,1584	0,1555	
Altersgruppe 2									
									0,8133
≤45	51	22 (43,1%)	32	6 (18,8%)	3,29 (1,15; 9,36) 0,0258	2,30 (1,05; 5,05) 0,038	0,24 (0,05; 0,44) 0,023	0,0222	
45 - 65	116	44 (37,9%)	53	11 (20,8%)	2,33 (1,09; 5,00) 0,0294	1,83 (1,03; 3,25) 0,0399	0,17 (0,03; 0,31) 0,0275	0,027	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	24 (51,1%)	24	8 (33,3%)	2,09 (0,75; 5,81) 0,1589	1,53 (0,81; 2,88) 0,1854	0,18 (-0,06; 0,41) 0,1584	0,1555	
Geschlecht									
									0,5555
Frauen	65	33 (50,8%)	40	10 (25,0%)	3,09 (1,30; 7,35) 0,0105	2,03 (1,13; 3,66) 0,0182	0,26 (0,08; 0,44) 0,0095	0,0091	
Männer	149	57 (38,3%)	69	15 (21,7%)	2,23 (1,15; 4,32) 0,0173	1,76 (1,08; 2,88) 0,0244	0,17 (0,04; 0,29) 0,0161	0,0159	
Ethnie									
									0,7733
Nicht kaukasisch	22	9 (40,9%)	11	2 (18,2%)	3,12 (0,54; 17,97) 0,2037	2,25 (0,58; 8,68) 0,2392	0,23 (-0,08; 0,53) 0,1986	0,1917	
Kaukasisch	192	81 (42,2%)	98	23 (23,5%)	2,38 (1,38; 4,12) 0,0019	1,80 (1,21; 2,67) 0,0035	0,19 (0,08; 0,30) 0,0017	0,0017	
ECOG PS									
									0,3365

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	45 (37,2%)	55	8 (14,5%)	3,48 (1,51; 8,02) 0,0034	2,56 (1,29; 5,05) 0,0069	0,23 (0,10; 0,35) 0,0025	0,0024	
≥1	93	45 (48,4%)	54	17 (31,5%)	2,04 (1,01; 4,12) 0,047	1,54 (0,98; 2,40) 0,0589	0,17 (0,01; 0,33) 0,0461	0,0454	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,6124
Ja	44	20 (45,5%)	24	5 (20,8%)	3,17 (1,00; 10,00) 0,0495	2,18 (0,94; 5,08) 0,0702	0,25 (0,03; 0,47) 0,0458	0,0442	
Nein	167	68 (40,7%)	84	20 (23,8%)	2,20 (1,22; 3,96) 0,0088	1,71 (1,12; 2,61) 0,0131	0,17 (0,05; 0,29) 0,0082	0,0081	
Unbekannt	3	2 (66,7%)	1	0 (0,0%)	5,00 (0,11; 220,62) 0,9471	2,50 (0,20; 31,00) NE	0,67 (0,13; 1,00) 0,3173	0,2482	
Geographische Region									
									0,789
Europa	122	59 (48,4%)	59	17 (28,8%)	2,31 (1,19; 4,50) 0,0136	1,68 (1,08; 2,61) 0,0214	0,20 (0,05; 0,34) 0,0127	0,0125	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	24 (36,4%)	33	5 (15,2%)	3,20 (1,09; 9,38) 0,0341	2,40 (1,01; 5,72) 0,0481	0,21 (0,04; 0,38) 0,0296	0,0288	
Restliche Welt	26	7 (26,9%)	17	3 (17,6%)	1,72 (0,38; 7,85) 0,4843	1,53 (0,46; 5,10) 0,4926	0,09 (-0,16; 0,34) 0,4866	0,4815	
RET-Mutationsstatus									
									0,8468
Positiv	106	50 (47,2%)	62	16 (25,8%)	2,57 (1,29; 5,09) 0,007	1,83 (1,15; 2,92) 0,0115	0,21 (0,07; 0,36) 0,0064	0,0062	
Negativ	35	11 (31,4%)	11	1 (9,1%)	4,58 (0,52; 40,38) 0,1703	3,46 (0,50; 23,86) 0,2082	0,22 (-0,01; 0,45) 0,1455	0,1411	
Unbekannt	73	29 (39,7%)	36	8 (22,2%)	2,31 (0,92; 5,76) 0,0734	1,79 (0,91; 3,51) 0,0908	0,18 (-0,00; 0,35) 0,0708	0,0695	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,4523
Positiv	80	35 (43,8%)	45	14 (31,1%)	1,72 (0,80; 3,72) 0,1667	1,41 (0,85; 2,32) 0,1821	0,13 (-0,05; 0,30) 0,1664	0,1647	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	29 (38,7%)	32	5 (15,6%)	3,40 (1,18; 9,84) 0,0237	2,47 (1,05; 5,81) 0,0376	0,23 (0,06; 0,40) 0,0197	0,0191	
Unbekannt	59	26 (44,1%)	32	6 (18,8%)	3,41 (1,22; 9,52) 0,019	2,35 (1,08; 5,11) 0,031	0,25 (0,07; 0,44) 0,0163	0,0157	
MTC-Form									
									0,0942
Sporadisch	188	74 (39,4%)	93	23 (24,7%)	1,98 (1,13; 3,44) 0,0161	1,59 (1,07; 2,37) 0,0216	0,15 (0,03; 0,26) 0,0154	0,0152	
Hereditär	12	9 (75,0%)	8	1 (12,5%)	21,00 (1,78; 248,10) 0,0157	6,00 (0,93; 38,63) 0,0593	0,63 (0,29; 0,96) 0,0076	0,0062	
Unbekannt	14	7 (50,0%)	8	1 (12,5%)	7,00 (0,67; 72,86) 0,1035	4,00 (0,59; 26,92) 0,1542	0,38 (0,03; 0,72) 0,0857	0,0786	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,5415
0	124	44 (35,5%)	60	9 (15,0%)	3,12 (1,40; 6,93) 0,0053	2,37 (1,24; 4,52) 0,0091	0,20 (0,08; 0,33) 0,0041	0,004	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	15 (41,7%)	18	6 (33,3%)	1,43 (0,44; 4,66) 0,5546	1,25 (0,59; 2,67) 0,5645	0,08 (-0,19; 0,35) 0,5574	0,5537	
>=2	54	31 (57,4%)	31	10 (32,3%)	2,83 (1,12; 7,15) 0,0277	1,78 (1,02; 3,11) 0,0435	0,25 (0,04; 0,46) 0,0264	0,0255	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,1115
Ja	108	51 (47,2%)	52	18 (34,6%)	1,69 (0,85; 3,35) 0,1332	1,36 (0,89; 2,08) 0,1506	0,13 (-0,03; 0,29) 0,1327	0,1315	
Nein	106	39 (36,8%)	57	7 (12,3%)	4,16 (1,72; 10,06) 0,0016	3,00 (1,43; 6,26) 0,0035	0,25 (0,12; 0,37) 0,0009	0,0009	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,0477
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	51 (47,7%)	52	19 (36,5%)	1,58 (0,80; 3,12) 0,1863	1,30 (0,87; 1,96) 0,2034	0,11 (-0,05; 0,27) 0,1863	0,1849	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	39 (37,5%)	56	6 (10,7%)	5,00 (1,96; 12,74) 0,0007	3,50 (1,58; 7,76) 0,002	0,27 (0,14; 0,39) 0,0003	0,0003	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,4773
Hoch	56	31 (55,4%)	21	9 (42,9%)	1,65 (0,60; 4,55) 0,3303	1,29 (0,75; 2,23) 0,3591	0,12 (-0,12; 0,37) 0,3314	0,3282	
Niedrig	125	43 (34,4%)	77	13 (16,9%)	2,58 (1,28; 5,21) 0,008	2,04 (1,17; 3,54) 0,0114	0,18 (0,06; 0,29) 0,007	0,0069	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,8367
<6 Monate	73	29 (39,7%)	35	8 (22,9%)	2,22 (0,89; 5,57) 0,0877	1,74 (0,89; 3,40) 0,1064	0,17 (-0,01; 0,35) 0,0853	0,0838	
≥ 6 Monate	139	60 (43,2%)	73	17 (23,3%)	2,50 (1,32; 4,74) 0,0049	1,85 (1,17; 2,93) 0,0083	0,20 (0,07; 0,33) 0,0043	0,0042	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,8194

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	43 (53,8%)	47	15 (31,9%)	2,48 (1,17; 5,27) 0,0184	1,68 (1,06; 2,68) 0,0278	0,22 (0,05; 0,39) 0,0175	0,0171	
Nein	134	47 (35,1%)	62	10 (16,1%)	2,81 (1,31; 6,03) 0,0081	2,17 (1,18; 4,01) 0,0129	0,19 (0,07; 0,31) 0,0067	0,0066	
RAS Mutationsstatus									
									0,6914
Positiv	13	4 (30,8%)	3	1 (33,3%)	0,89 (0,06; 12,88) 0,9312	0,92 (0,15; 5,56) 0,9304	-0,03 (-0,62; 0,56) 0,9334	0,9312	
Negativ	53	16 (30,2%)	16	2 (12,5%)	3,03 (0,62; 14,89) 0,1731	2,42 (0,62; 9,41) 0,2037	0,18 (-0,03; 0,38) 0,1609	0,1579	
Unbekannt	148	70 (47,3%)	90	22 (24,4%)	2,77 (1,55; 4,95) 0,0006	1,93 (1,30; 2,89) 0,0013	0,23 (0,11; 0,35) 0,0005	0,0004	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,1227
Neg-Pos	10	3 (30,0%)	3	1 (33,3%)	0,86 (0,05; 13,48) 0,9127	0,90 (0,14; 5,78) 0,9116	-0,03 (-0,64; 0,57) 0,9161	0,9126	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	7 (31,8%)	8	0 (0,0%)	8,23 (0,42; 162,34) 0,9514	5,87 (0,37; 92,46) NE	0,32 (0,12; 0,51) 0,0732	0,0684	
Neg-Unb	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_saeflg.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

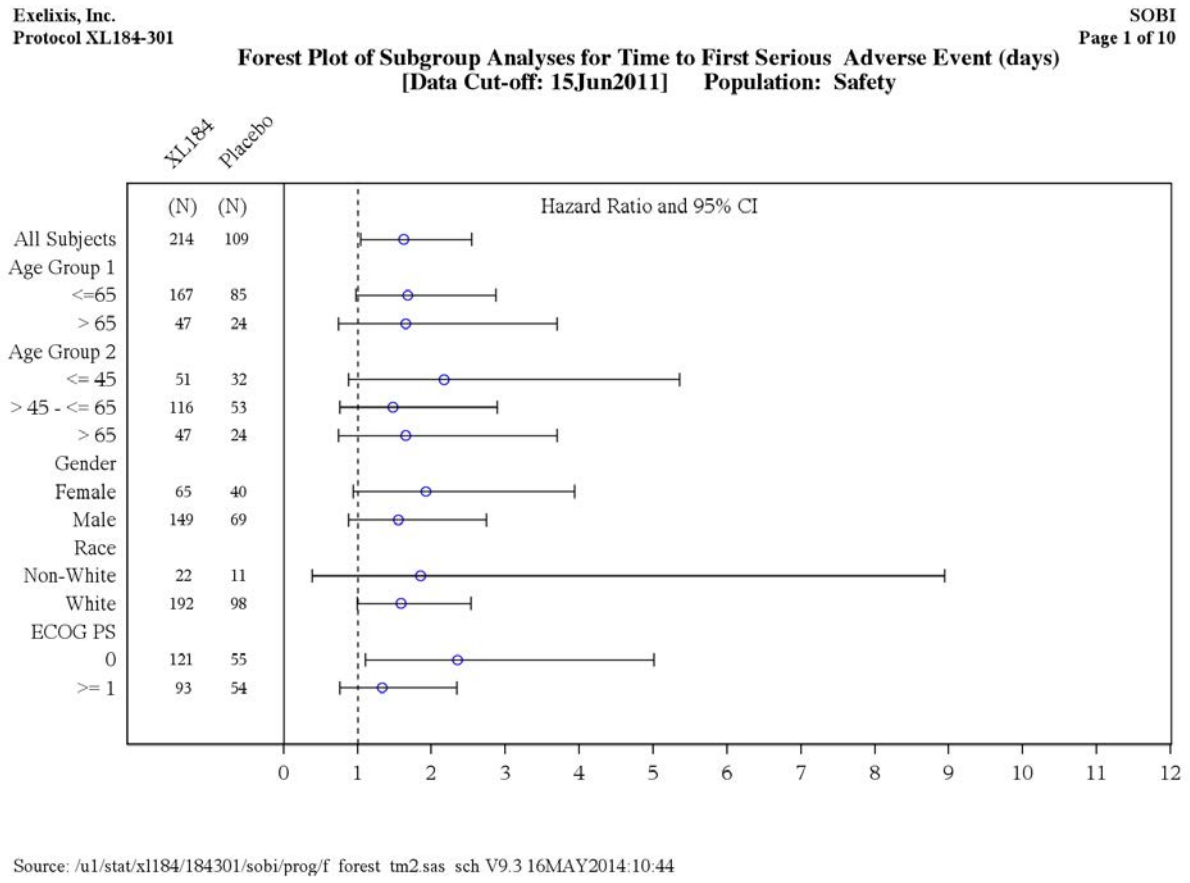


Abbildung 4-295: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE

Quelle: f35_forest_fsae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

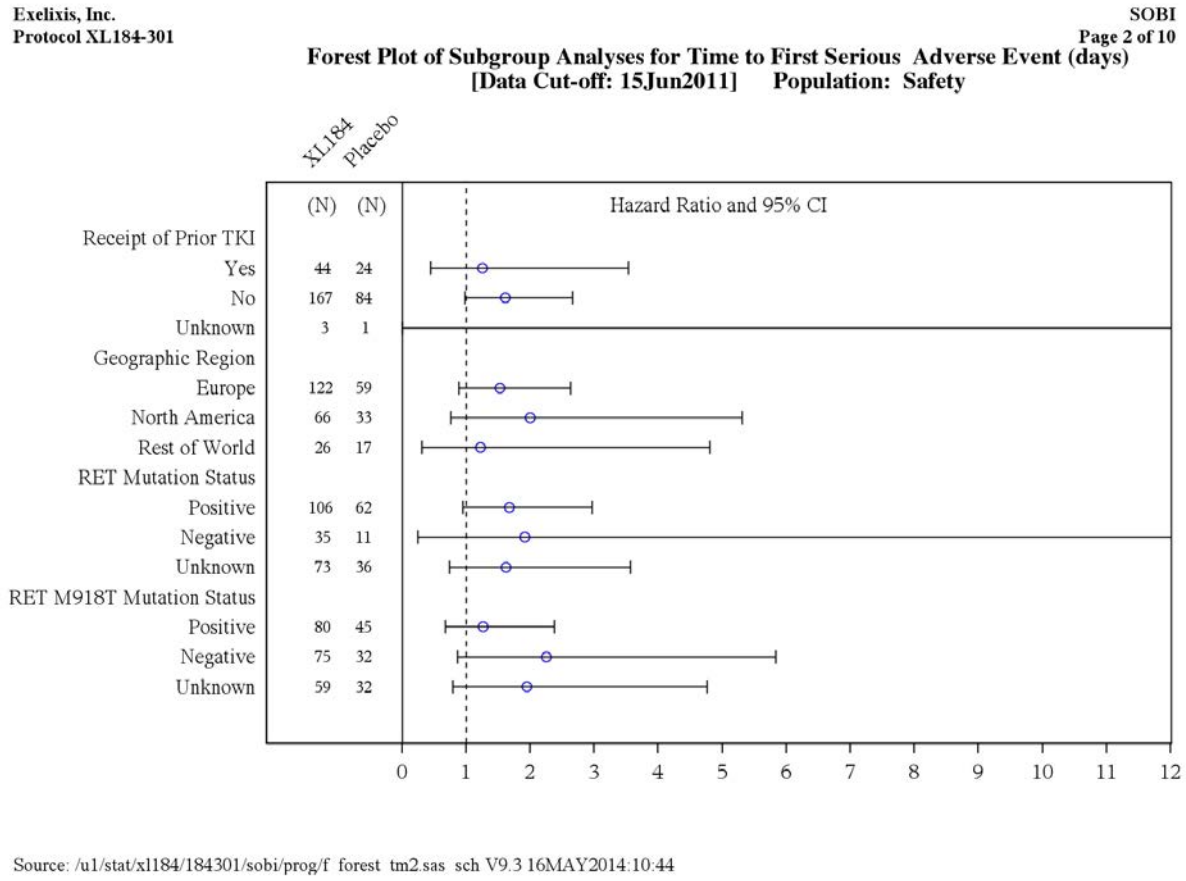


Abbildung 4-296: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE

Quelle: f35_forest_fsae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt. RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

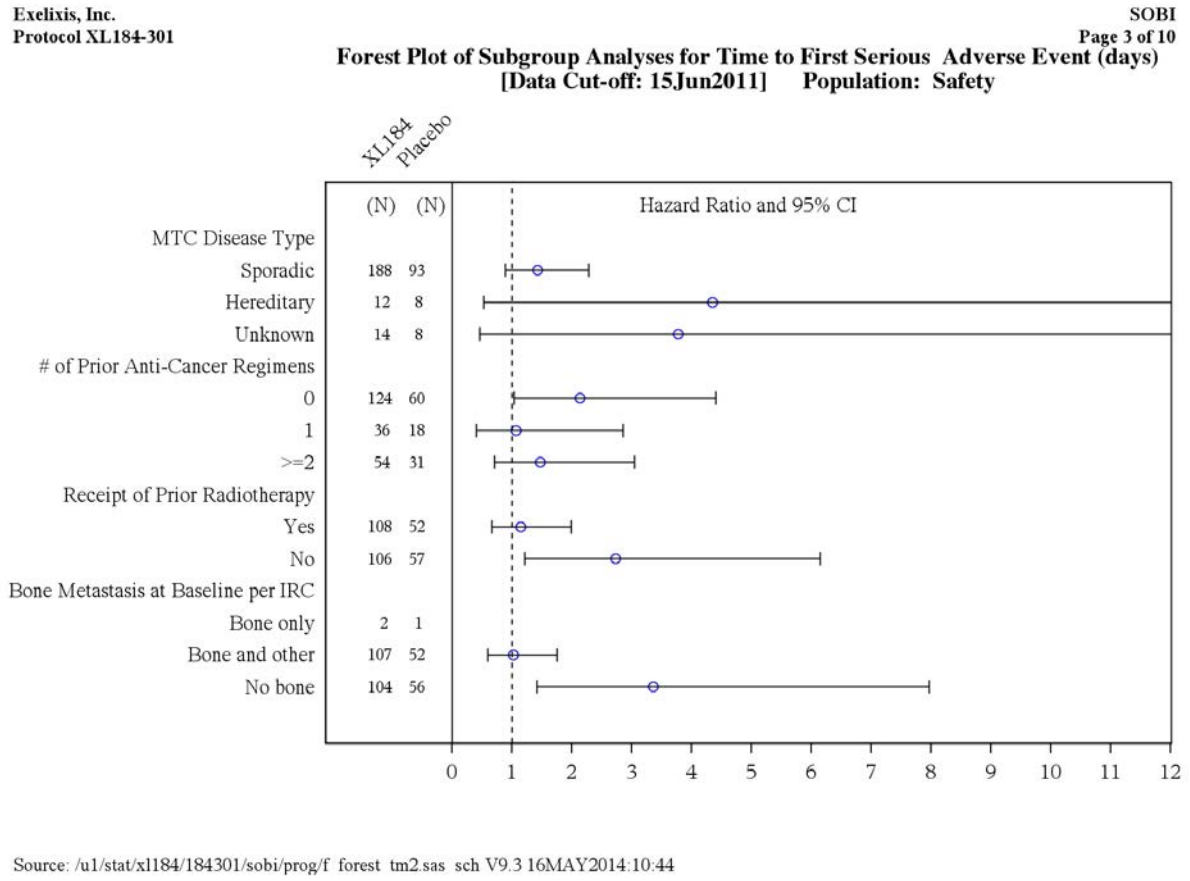


Abbildung 4-297: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE

Quelle: f35_forest_fsae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

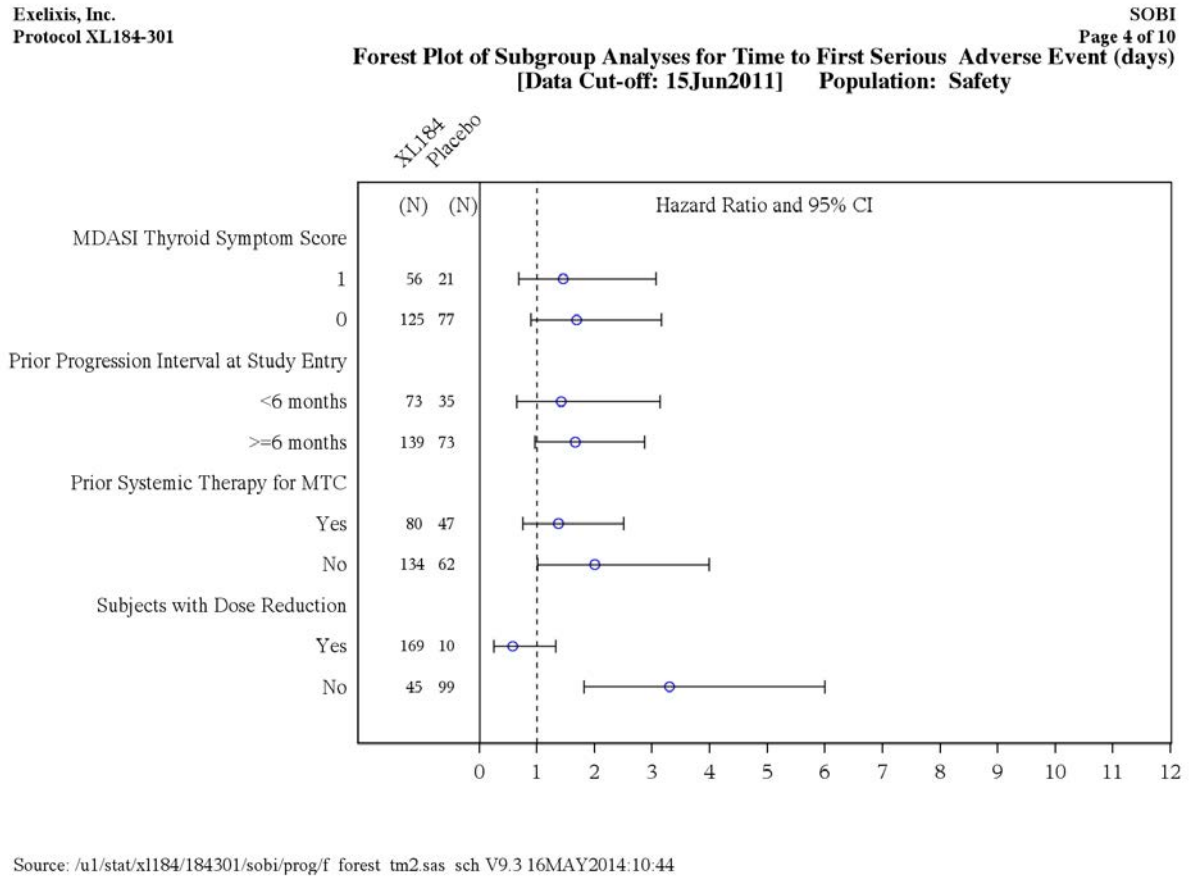


Abbildung 4-298: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE

Quelle: f35_forest_fsae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

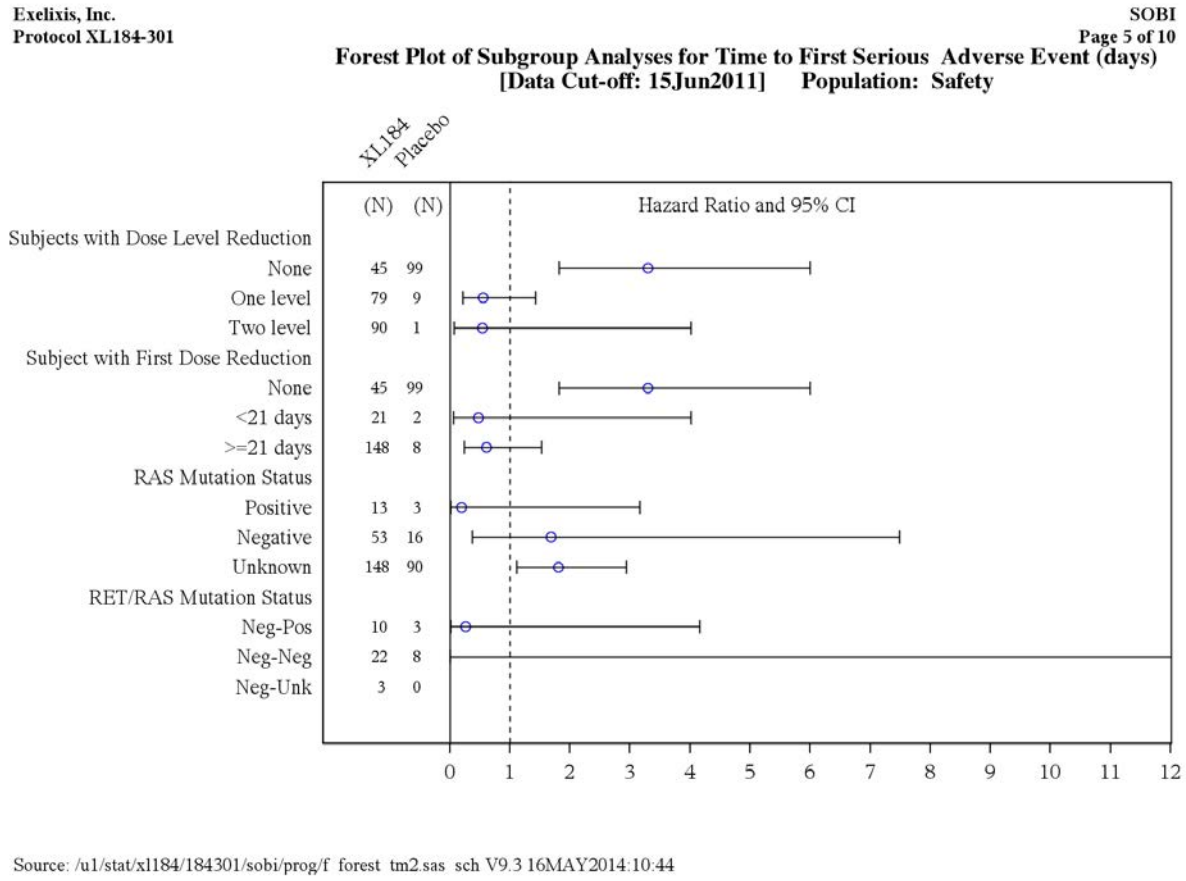


Abbildung 4-299: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE

Quelle: f35_forest_fsae

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-367: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	66(39,5%)	550,0(315,0;n. b.)	85	17(20,0%)	n. b.(356,0;n. b.)	0,0567	1,68(0,98;2,87)	0,979
> 65	47	24(51,1%)	301,0(78,0;n. b.)	24	8(33,3%)	188,0(138,0;n. b.)	0,2149	1,65(0,74;3,70)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	22(43,1%)	550,0(169,0;n. b.)	32	6(18,8%)	n. b.(356,0;n. b.)	0,0859	2,17(0,88;5,36)	0,787
45 - 65	116	44(37,9%)	506,0(315,0;n. b.)	53	11(20,8%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,2505	1,48(0,76;2,88)	
> 65	47	24(51,1%)	301,0(78,0;n. b.)	24	8(33,3%)	188,0(138,0;n. b.)	0,2149	1,65(0,74;3,70)	
Geschlecht									
Frauen	65	33(50,8%)	344,0(69,0;n. b.)	40	10(25,0%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,0668	1,92(0,94;3,93)	0,748
Männer	149	57(38,3%)	506,0(301,0;n. b.)	69	15(21,7%)	n. b.(356,0;n. b.)	0,1321	1,55(0,87;2,75)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	9(40,9%)	344,0(69,0;n. b.)	11	2(18,2%)	n. b.(84,0;n. b.)	0,4348	1,85(0,38;8,94)	0,681
Kaukasisch	192	81(42,2%)	506,0(286,0;n. b.)	98	23(23,5%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,0509	1,58(0,99;2,53)	
ECOG-PS									
0	121	45(37,2%)	644,0(286,0;n. b.)	55	8(14,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0221	2,35(1,10;5,01)	0,202
≥1	93	45(48,4%)	315,0(152,0;550,0)	54	17(31,5%)	356,0(181,0;n. b.)	0,3241	1,33(0,75;2,34)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	20(45,5%)	344,0(238,0;n. b.)	24	5(20,8%)	n. b.(126,0;n. b.)	0,6645	1,26(0,45;3,53)	0,997

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Nein	167	68(40,7%)	506,0(281,0;n. b.)	84	20(23,8%)	n. b.(356,0;n. b.)	0,0585	1,61(0,98;2,66)	
Unbekannt	3	2(66,7%)	15,0(14,0;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3621	117E6(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	59(48,4%)	344,0(152,0;550,0)	59	17(28,8%)	n. b.(138,0;n. b.)	0,1235	1,53(0,89;2,63)	0,885
Nordamerika	66	24(36,4%)	644,0(286,0;n. b.)	33	5(15,2%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,1538	2,00(0,75;5,31)	
Restliche Welt	26	7(26,9%)	n. b.(199,0;n. b.)	17	3(17,6%)	n. b.(181,0;n. b.)	0,7753	1,22(0,31;4,81)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	50(47,2%)	393,0(238,0;n. b.)	62	16(25,8%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,0725	1,67(0,95;2,96)	0,909
Negativ	35	11(31,4%)	644,0(152,0;644,0)	11	1(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5309	1,92(0,24;15,32)	
Unbekannt	73	29(39,7%)	n. b.(199,0;n. b.)	36	8(22,2%)	n. b.(181,0;n. b.)	0,2219	1,62(0,74;3,57)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	35(43,8%)	506,0(184,0;n. b.)	45	14(31,1%)	356,0(138,0;n. b.)	0,4581	1,27(0,68;2,38)	0,457
Negativ	75	29(38,7%)	474,0(238,0;644,0)	32	5(15,6%)	n. b.(181,0;n. b.)	0,0871	2,25(0,87;5,84)	
Unbekannt	59	26(44,1%)	344,0(131,0;n. b.)	32	6(18,8%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,1379	1,94(0,79;4,76)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	74(39,4%)	474,0(315,0;n. b.)	93	23(24,7%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,1376	1,43(0,89;2,29)	0,371
Hereditär	12	9(75,0%)	169,0(13,0;550,0)	8	1(12,5%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,1304	4,35(0,54;35,23)	
Unbekannt	14	7(50,0%)	n. b.(21,0;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(12,0;n. b.)	0,1830	3,78(0,46;30,88)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	44(35,5%)	644,0(393,0;n. b.)	60	9(15,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0337	2,14(1,04;4,41)	0,632

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
1	36	15(41,7%)	474,0(103,0;n. b.)	18	6(33,3%)	356,0(138,0;356,0)	0,8871	1,07(0,40;2,85)	
≥2	54	31(57,4%)	184,0(86,0;344,0)	31	10(32,3%)	n. b.(85,0;n. b.)	0,2895	1,47(0,71;3,05)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	51(47,2%)	315,0(184,0;n. b.)	52	18(34,6%)	356,0(138,0;n. b.)	0,6026	1,16(0,67;1,99)	0,088
Nein	106	39(36,8%)	550,0(377,0;n. b.)	57	7(12,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0109	2,74(1,22;6,15)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,101
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	51(47,7%)	315,0(183,0;644,0)	52	19(36,5%)	188,0(138,0;n. b.)	0,9181	1,03(0,60;1,76)	
Keine Knochenmetastasen	104	39(37,5%)	n. b.(286,0;n. b.)	56	6(10,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0034	3,37(1,42;7,97)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	31(55,4%)	126,0(43,0;550,0)	21	9(42,9%)	150,0(83,0;n. b.)	0,3270	1,45(0,69;3,06)	0,613
Niedrig	125	43(34,4%)	644,0(344,0;n. b.)	77	13(16,9%)	n. b.(356,0;n. b.)	0,1000	1,68(0,90;3,15)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	29(39,7%)	506,0(184,0;n. b.)	35	8(22,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3785	1,42(0,65;3,14)	0,785
≥ 6 Monate	139	60(43,2%)	377,0(281,0;n. b.)	73	17(23,3%)	356,0(188,0;n. b.)	0,0633	1,66(0,97;2,87)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	43(53,8%)	251,0(169,0;377,0)	47	15(31,9%)	356,0(126,0;n. b.)	0,2979	1,37(0,75;2,50)	0,555

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe-Interaktion
Nein	134	47(35,1%)	644,0(506,0;n. b.)	62	10(16,1%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,0419	2,01(1,01;3,99)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	4(30,8%)	n. b.(90,0;n. b.)	3	1(33,3%)	n. b.(18,0;n. b.)	0,2014	0,20(0,01;3,16)	0,512
Negativ	53	16(30,2%)	n. b.(183,0;n. b.)	16	2(12,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4899	1,68(0,38;7,49)	
Unbekannt	148	70(47,3%)	377,0(238,0;644,0)	90	22(24,4%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,0146	1,81(1,12;2,94)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	3(30,0%)	n. b.(40,0;n. b.)	3	1(33,3%)	n. b.(18,0;n. b.)	0,3038	0,26(0,02;4,16)	0,995
Neg-Neg	22	7(31,8%)	n. b.(107,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2025	134E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	1(33,3%)	644,0(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_35.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

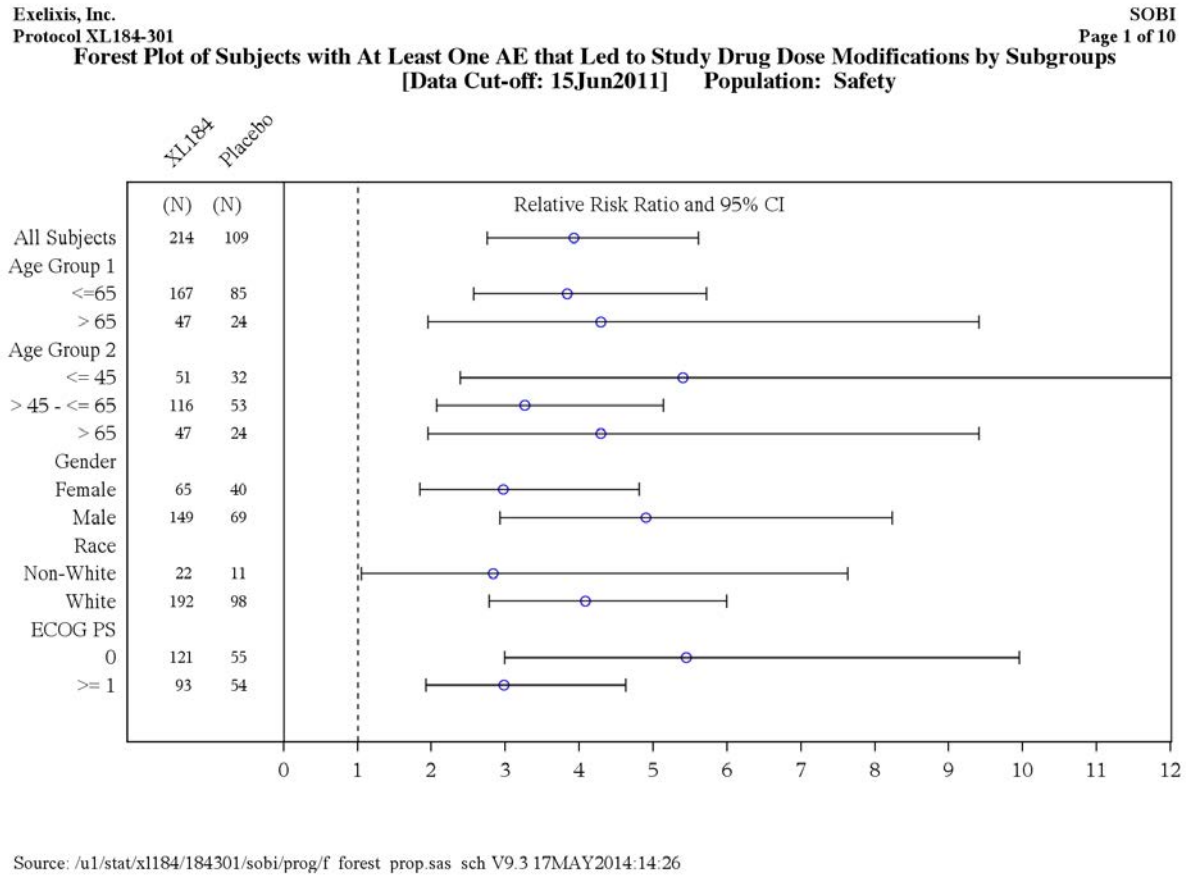


Abbildung 4-300: Forestplot (1/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f15_forest_prop_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

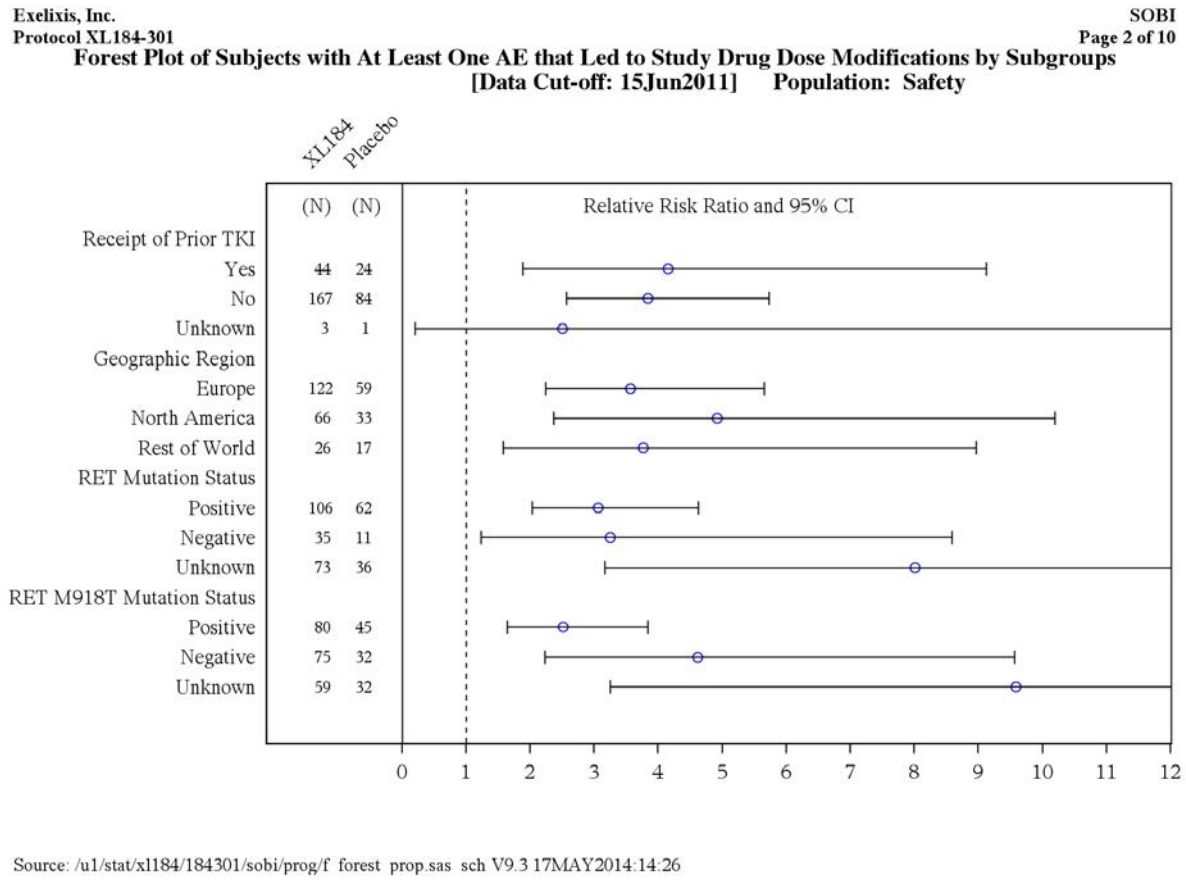


Abbildung 4-301: Forestplot (2/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f15_forest_prop_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

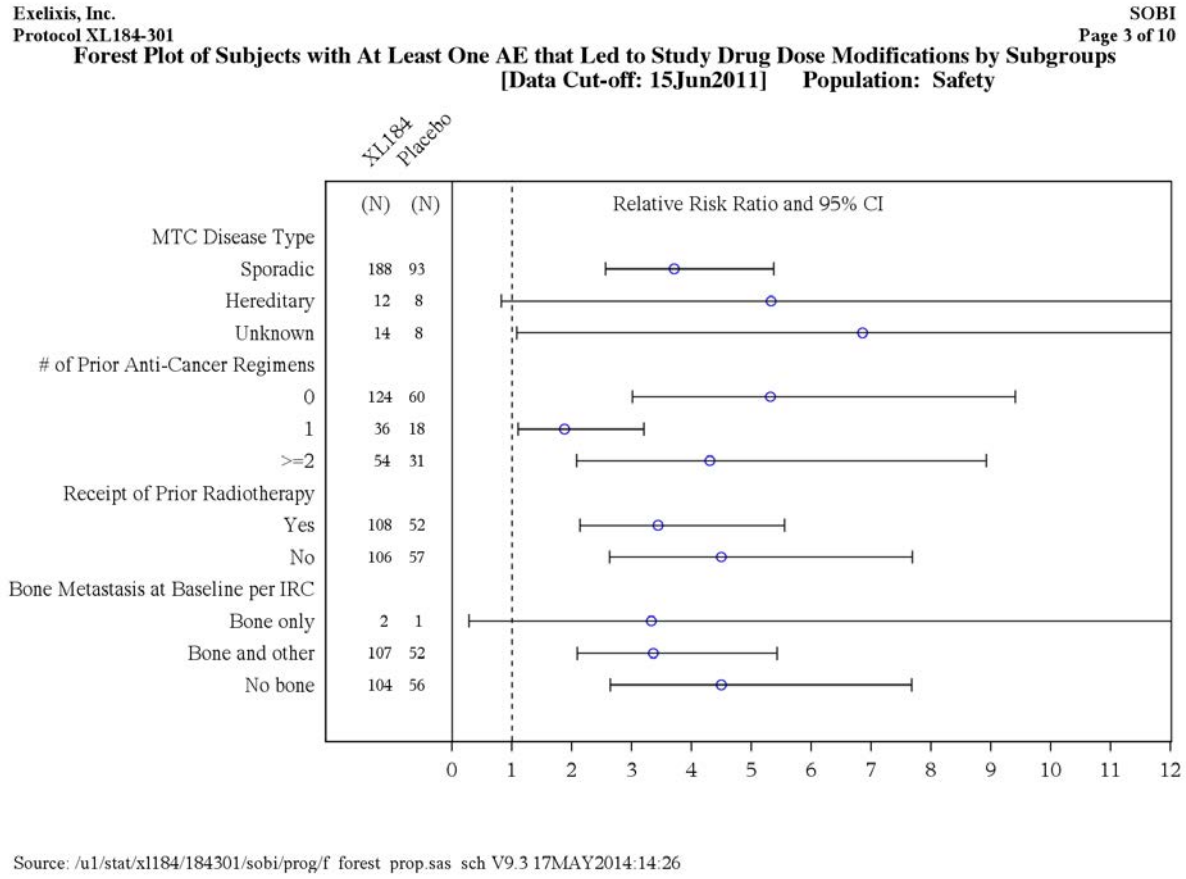


Abbildung 4-302: Forestplot (3/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f15_forest_prop_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

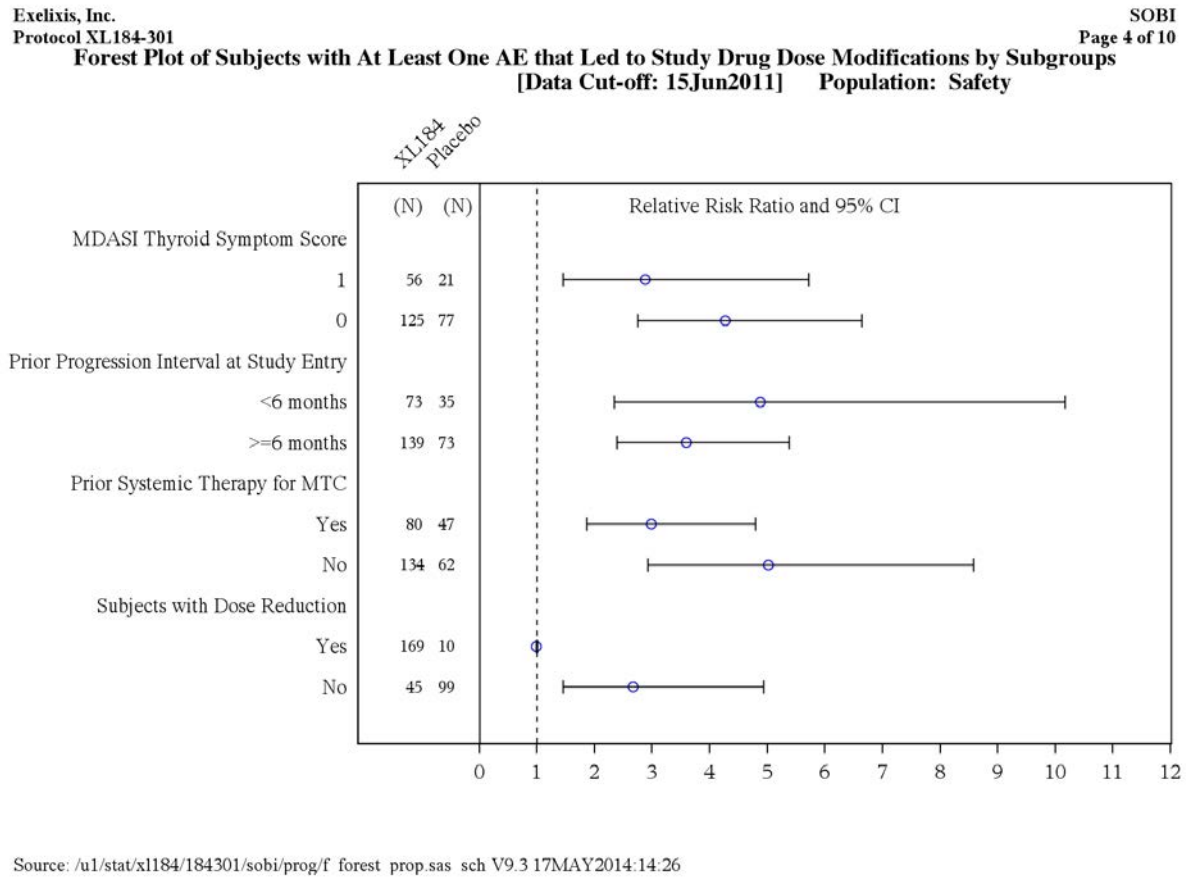


Abbildung 4-303: Forestplot (4/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f15_forest_prop_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

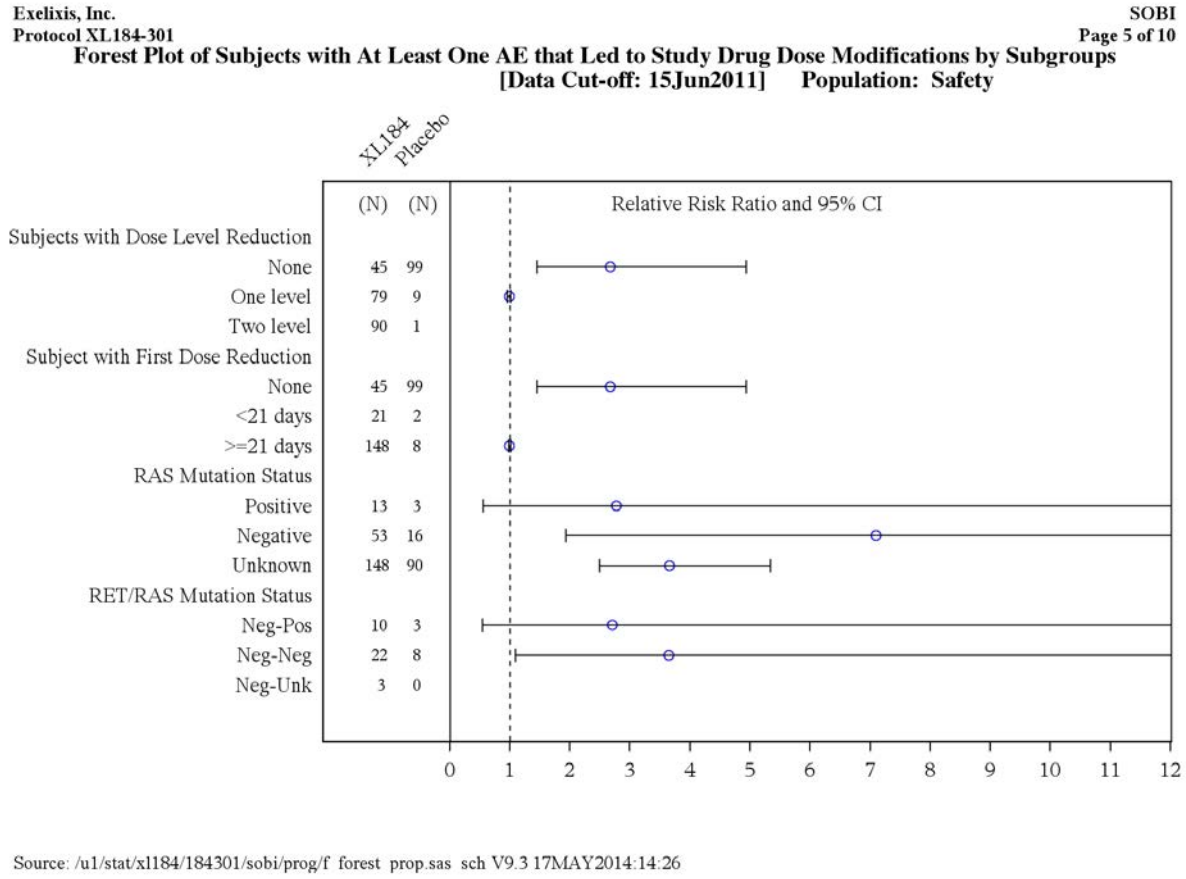


Abbildung 4-304: Forestplot (5/5) für erstes UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f15_forest_prop_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-368: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE, das zu einer Dosisanpassung führte

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	185 (86,4%)	109	24 (22,0%)	22,59 (12,42; 41,12) <0,0001	3,93 (2,75; 5,61) <0,0001	0,64 (0,55; 0,73) <0,0001	<0,0001 <0,0001	
Altersgruppe 1									
									0,5733
≤ 65	167	143 (85,6%)	85	19 (22,4%)	20,70 (10,60; 40,40) <0,0001	3,83 (2,57; 5,72) <0,0001	0,63 (0,53; 0,74) <0,0001	<0,0001	
≥ 66	47	42 (89,4%)	24	5 (20,8%)	31,92 (8,25; 123,48) <0,0001	4,29 (1,95; 9,41) 0,0003	0,69 (0,50; 0,87) <0,0001	<0,0001	
Altersgruppe 2									
									0,6659
≤45	51	43 (84,3%)	32	5 (15,6%)	29,03 (8,60; 97,98) <0,0001	5,40 (2,39; 12,18) <0,0001	0,69 (0,53; 0,85) <0,0001	<0,0001	
45 - 65	116	100 (86,2%)	53	14 (26,4%)	17,41 (7,77; 39,02) <0,0001	3,26 (2,07; 5,14) <0,0001	0,60 (0,46; 0,73) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	42 (89,4%)	24	5 (20,8%)	31,92 (8,25; 123,48) <0,0001	4,29 (1,95; 9,41) 0,0003	0,69 (0,50; 0,87) <0,0001	<0,0001	
Geschlecht									
									0,5953
Frauen	65	58 (89,2%)	40	12 (30,0%)	19,33 (6,86; 54,45) <0,0001	2,97 (1,84; 4,81) <0,0001	0,59 (0,43; 0,75) <0,0001	<0,0001	
Männer	149	127 (85,2%)	69	12 (17,4%)	27,42 (12,70; 59,20) <0,0001	4,90 (2,92; 8,23) <0,0001	0,68 (0,57; 0,78) <0,0001	<0,0001	
Ethnie									
									0,2474
Nicht kaukasisch	22	17 (77,3%)	11	3 (27,3%)	9,07 (1,72; 47,67) 0,0092	2,83 (1,05; 7,63) 0,0395	0,50 (0,18; 0,82) 0,0064	0,0056	
Kaukasisch	192	168 (87,5%)	98	21 (21,4%)	25,67 (13,47; 48,91) <0,0001	4,08 (2,78; 5,99) <0,0001	0,66 (0,57; 0,75) <0,0001	<0,0001	
ECOG PS									
									0,0484

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	108 (89,3%)	55	9 (16,4%)	42,46 (16,97; 106,26) <0,000	5,45 (2,99; 9,95) <0,0001	0,73 (0,62; 0,84) <0,0001	<0,0001	
≥1	93	77 (82,8%)	54	15 (27,8%)	12,51 (5,61; 27,93) <0,0001	2,98 (1,92; 4,63) <0,0001	0,55 (0,41; 0,69) <0,0001	<0,0001	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,9541
Ja	44	38 (86,4%)	24	5 (20,8%)	24,07 (6,50; 89,05) <0,0001	4,15 (1,88; 9,12) 0,0004	0,66 (0,46; 0,85) <0,0001	<0,0001	
Nein	167	145 (86,8%)	84	19 (22,6%)	22,55 (11,42; 44,51) <0,0001	3,84 (2,57; 5,73) <0,0001	0,64 (0,54; 0,75) <0,0001	<0,0001	
Unbekannt	3	2 (66,7%)	1	0 (0,0%)	5,00 (0,11; 220,62) 0,9471	2,50 (0,20; 31,00) NE	0,67 (0,13; 1,00) 0,3173	0,2482	
Geographische Region									
									0,5519
Europa	122	103 (84,4%)	59	14 (23,7%)	17,42 (8,03; 37,79) <0,0001	3,56 (2,24; 5,66) <0,0001	0,61 (0,48; 0,73) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	59 (89,4%)	33	6 (18,2%)	37,93 (11,63; 123,64) <0,000	4,92 (2,37; 10,19) <0,0001	0,71 (0,56; 0,86) <0,0001	<0,0001	
Restliche Welt	26	23 (88,5%)	17	4 (23,5%)	24,92 (4,81; 128,99) 0,0001	3,76 (1,58; 8,96) 0,0028	0,65 (0,41; 0,89) <0,0001	<0,0001	
RET-Mutationsstatus									
									0,1174
Positiv	106	89 (84,0%)	62	17 (27,4%)	13,86 (6,47; 29,69) <0,0001	3,06 (2,03; 4,63) <0,0001	0,57 (0,43; 0,70) <0,0001	<0,0001	
Negativ	35	31 (88,6%)	11	3 (27,3%)	20,67 (3,83; 111,63) 0,0004	3,25 (1,23; 8,59) 0,0176	0,61 (0,33; 0,90) <0,0001	<0,0001	
Unbekannt	73	65 (89,0%)	36	4 (11,1%)	65,00 (18,21; 232,07) <0,000	8,01 (3,17; 20,26) <0,0001	0,78 (0,65; 0,90) <0,0001	<0,0001	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,0353
Positiv	80	67 (83,8%)	45	15 (33,3%)	10,31 (4,37; 24,32) <0,0001	2,51 (1,64; 3,84) <0,0001	0,50 (0,34; 0,66) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	65 (86,7%)	32	6 (18,8%)	28,17 (9,29; 85,43) <0,0001	4,62 (2,23; 9,56) <0,0001	0,68 (0,52; 0,83) <0,0001	<0,0001	
Unbekannt	59	53 (89,8%)	32	3 (9,4%)	85,39 (19,87; 366,94) <0,000	9,58 (3,25; 28,23) <0,0001	0,80 (0,68; 0,93) <0,0001	<0,0001	
MTC-Form									
									0,8284
Sporadisch	188	165 (87,8%)	93	22 (23,7%)	23,15 (12,12; 44,23) <0,0001	3,71 (2,57; 5,37) <0,0001	0,64 (0,54; 0,74) <0,0001	<0,0001	
Hereditär	12	8 (66,7%)	8	1 (12,5%)	14,00 (1,25; 156,61) 0,0322	5,33 (0,82; 34,83) 0,0804	0,54 (0,19; 0,89) 0,0201	0,0171	
Unbekannt	14	12 (85,7%)	8	1 (12,5%)	42,00 (3,20; 551,57) 0,0044	6,86 (1,08; 43,43) 0,0409	0,73 (0,44; 1,00) 0,001	0,0008	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,0621
0	124	110 (88,7%)	60	10 (16,7%)	39,29 (16,33; 94,49) <0,0001	5,32 (3,01; 9,40) <0,0001	0,72 (0,61; 0,83) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	30 (83,3%)	18	8 (44,4%)	6,25 (1,74; 22,43) 0,0049	1,88 (1,10; 3,21) 0,0217	0,39 (0,13; 0,65) 0,0035	0,0032	
>=2	54	45 (83,3%)	31	6 (19,4%)	20,83 (6,64; 65,33) <0,0001	4,31 (2,08; 8,92) <0,0001	0,64 (0,47; 0,81) <0,0001	<0,0001	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,5236
Ja	108	93 (86,1%)	52	13 (25,0%)	18,60 (8,10; 42,72) <0,0001	3,44 (2,14; 5,55) <0,0001	0,61 (0,48; 0,75) <0,0001	<0,0001	
Nein	106	92 (86,8%)	57	11 (19,3%)	27,48 (11,57; 65,29) <0,0001	4,50 (2,63; 7,69) <0,0001	0,67 (0,55; 0,80) <0,0001	<0,0001	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,4006
ausschließlich Knochen	2	2 (100,0%)	1	0 (0,0%)	15,00 (0,18; 1236,2) 0,8903	3,33 (0,29; 38,75) NE	1,00 (1,00; 1,00) 0,1573	0,0833	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	90 (84,1%)	52	13 (25,0%)	15,88 (7,04; 35,85) <0,0001	3,36 (2,09; 5,43) <0,0001	0,59 (0,45; 0,73) <0,0001	<0,0001	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	92 (88,5%)	56	11 (19,6%)	31,36 (12,85; 76,56) <0,0001	4,50 (2,64; 7,68) <0,0001	0,69 (0,57; 0,81) <0,0001	<0,0001	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,1758
Hoch	56	46 (82,1%)	21	6 (28,6%)	11,50 (3,58; 36,98) <0,0001	2,88 (1,45; 5,72) 0,0026	0,54 (0,32; 0,75) <0,0001	<0,0001	
Niedrig	125	111 (88,8%)	77	16 (20,8%)	30,23 (13,82; 66,10) <0,0001	4,27 (2,75; 6,64) <0,0001	0,68 (0,57; 0,79) <0,0001	<0,0001	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,9463
<6 Monate	73	61 (83,6%)	35	6 (17,1%)	24,57 (8,38; 71,99) <0,0001	4,87 (2,34; 10,17) <0,0001	0,66 (0,51; 0,82) <0,0001	<0,0001	
≥ 6 Monate	139	123 (88,5%)	73	18 (24,7%)	23,49 (11,15; 49,46) <0,0001	3,59 (2,39; 5,38) <0,0001	0,64 (0,53; 0,75) <0,0001	<0,0001	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,0746

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	66 (82,5%)	47	13 (27,7%)	12,33 (5,21; 29,16) <0,0001	2,98 (1,86; 4,79) <0,0001	0,55 (0,40; 0,70) <0,0001	<0,0001	
Nein	134	119 (88,8%)	62	11 (17,7%)	36,78 (15,81; 85,57) <0,0001	5,01 (2,92; 8,58) <0,0001	0,71 (0,60; 0,82) <0,0001	<0,0001	
RAS Mutationsstatus									
									0,5099
Positiv	13	12 (92,3%)	3	1 (33,3%)	24,00 (1,03; 560,18) 0,048	2,77 (0,55; 13,83) 0,2144	0,59 (0,04; 1,00) 0,0224	0,0183	
Negativ	53	47 (88,7%)	16	2 (12,5%)	54,83 (9,94; 302,55) <0,0001	7,09 (1,93; 26,03) 0,0031	0,76 (0,58; 0,94) <0,0001	<0,0001	
Unbekannt	148	126 (85,1%)	90	21 (23,3%)	18,82 (9,67; 36,63) <0,0001	3,65 (2,49; 5,34) <0,0001	0,62 (0,51; 0,72) <0,0001	<0,0001	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,7938
Neg-Pos	10	9 (90,0%)	3	1 (33,3%)	18,00 (0,76; 427,29) 0,0737	2,70 (0,54; 13,56) 0,2276	0,57 (0,00; 1,00) 0,0496	0,041	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	20 (90,9%)	8	2 (25,0%)	30,00 (3,45; 260,63) 0,002	3,64 (1,09; 12,16) 0,0361	0,66 (0,34; 0,98) 0,0004	0,0003	
Neg-Unb	3	2 (66,7%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedsmod.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

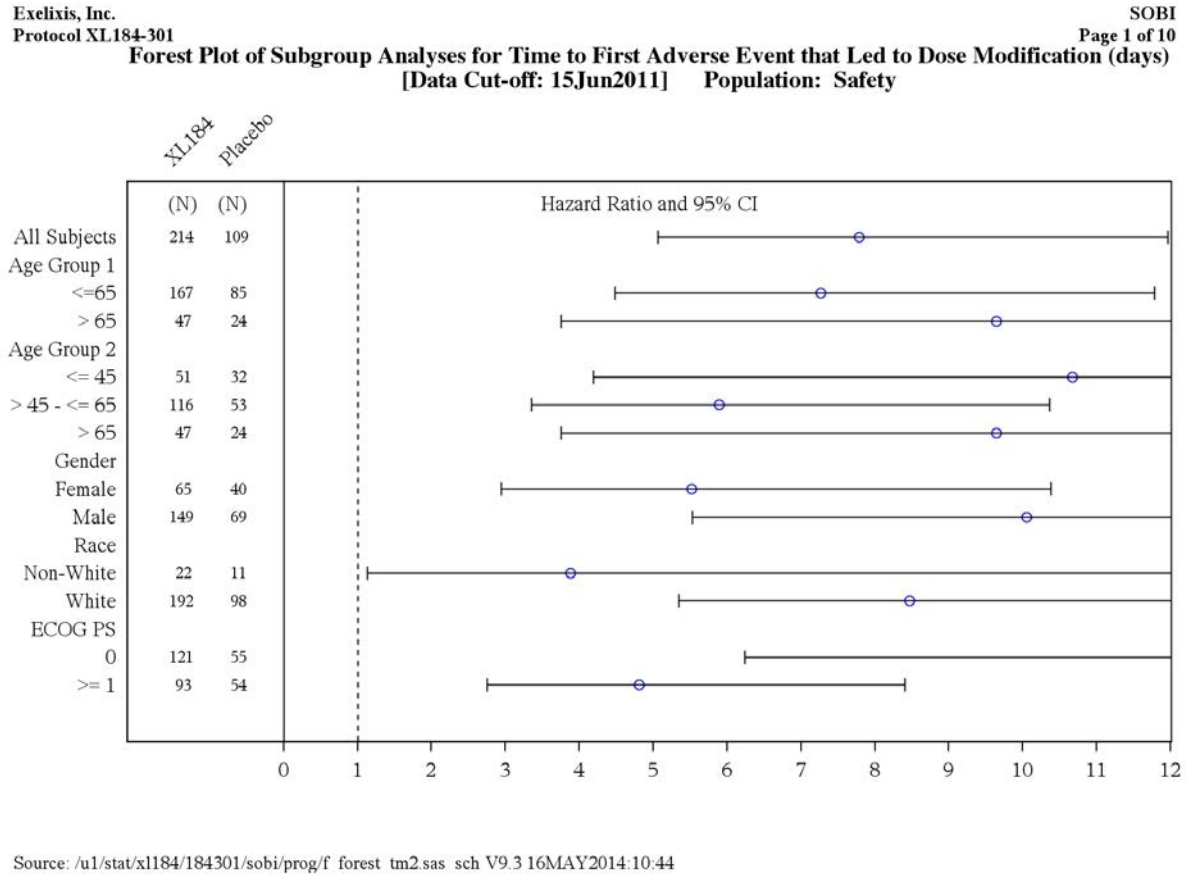


Abbildung 4-305: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f36_forest_faedm

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

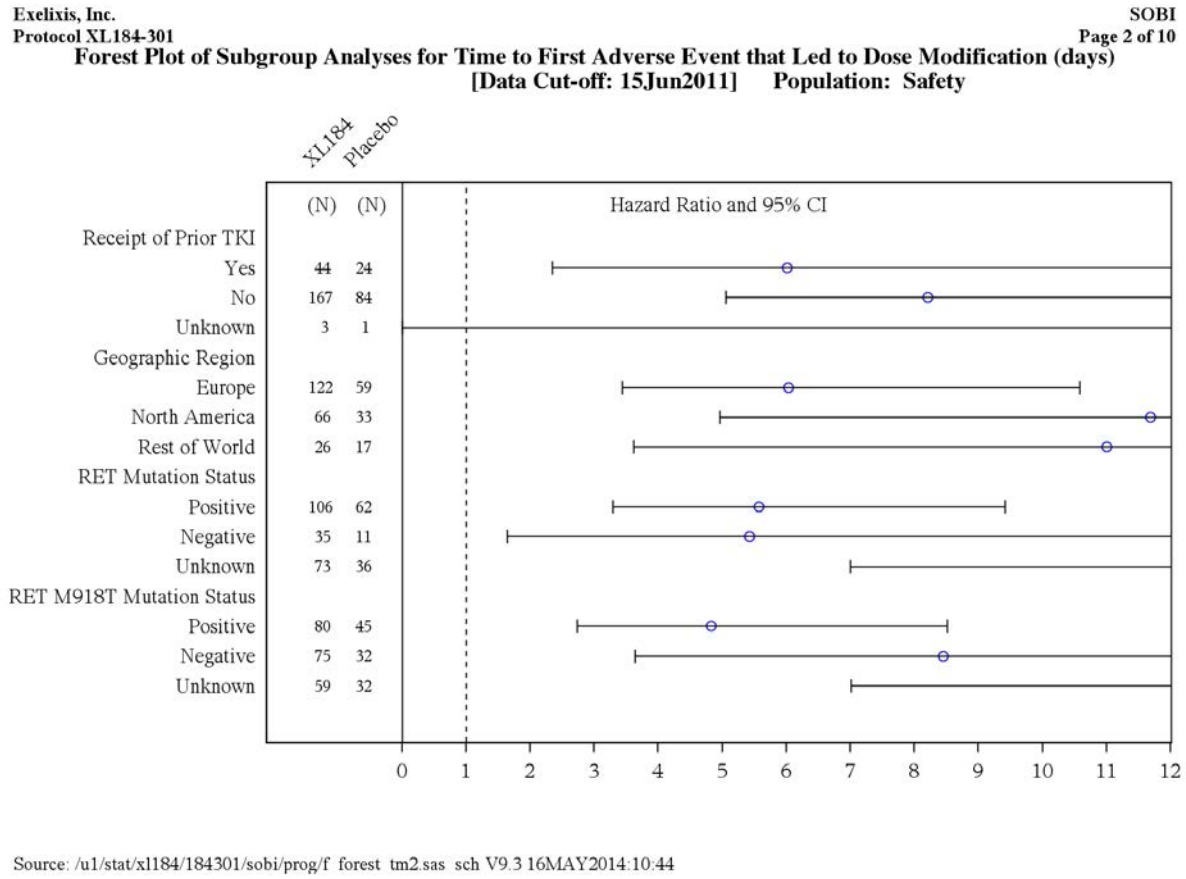


Abbildung 4-306: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f36_forest_faedm

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

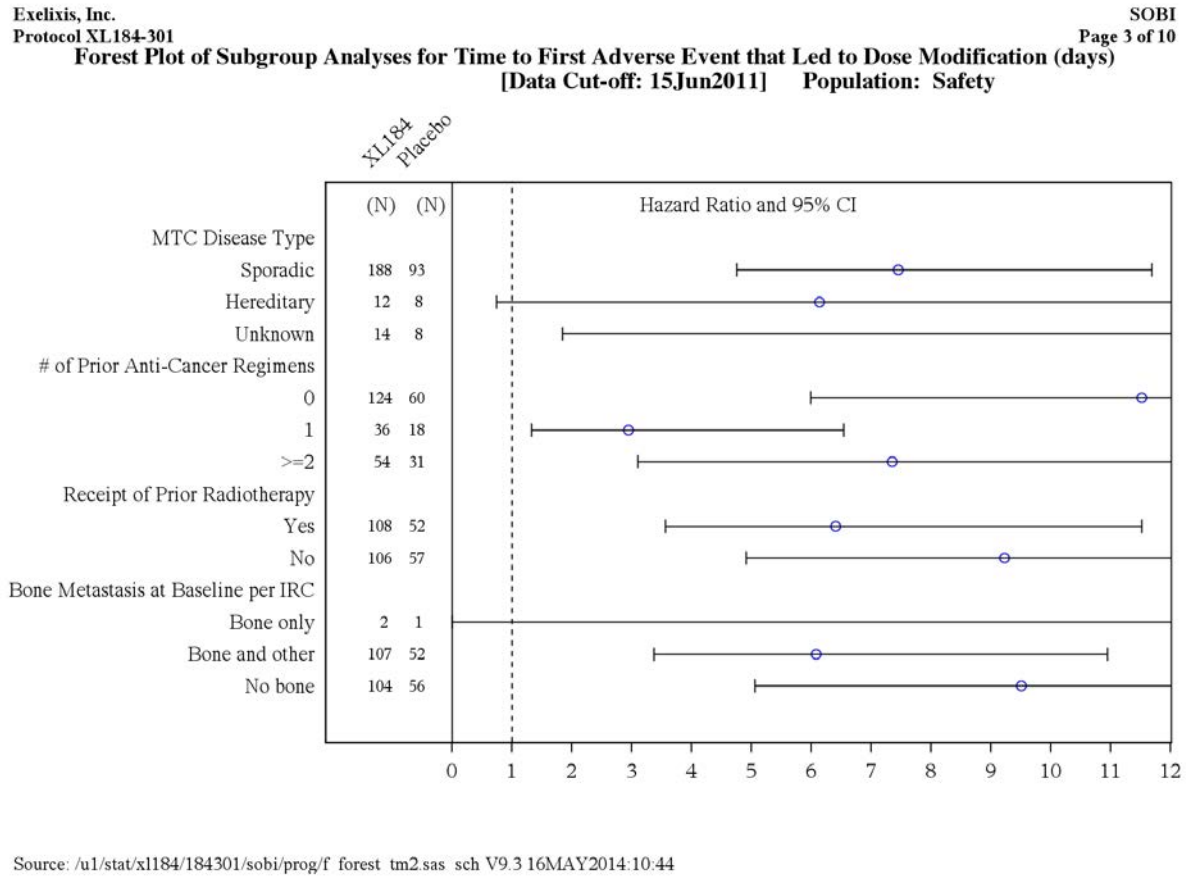


Abbildung 4-307: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f36_forest_faedm

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

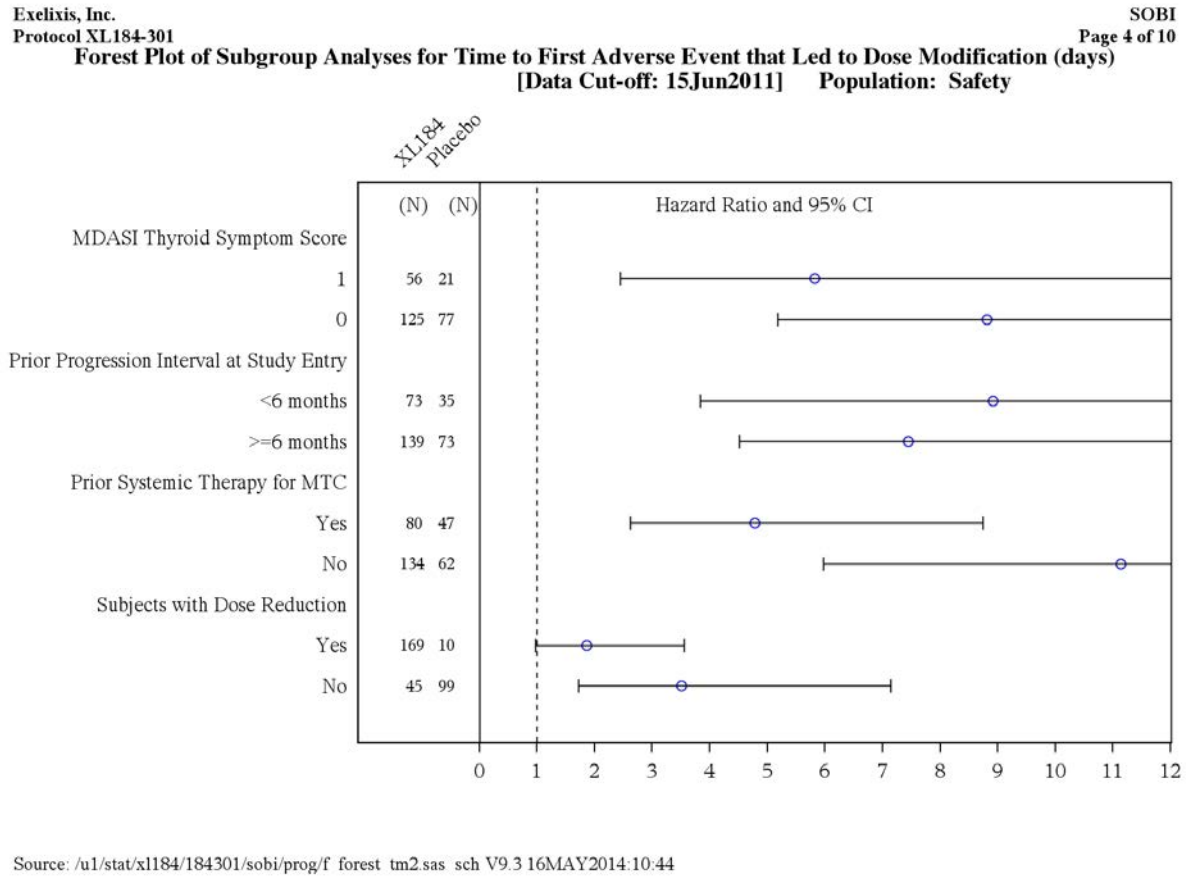


Abbildung 4-308: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte
Quelle: f36_forest_faedm
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

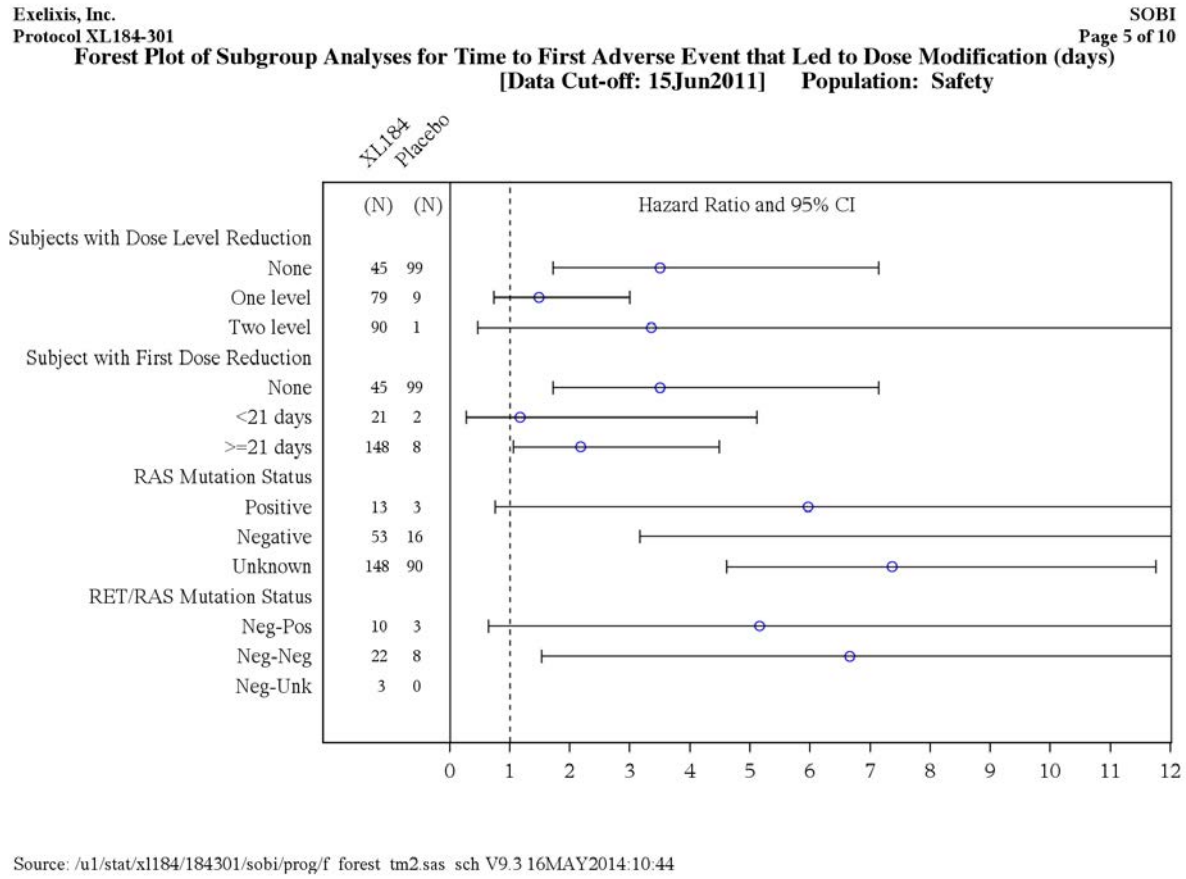


Abbildung 4-309: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte

Quelle: f36_forest_faedm

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-369: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4, das zu einer Dosisanpassung führte

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	143(85,6%)	29,0(24,0;37,0)	85	19(22,4%)	n. b.(170,0;n. b.)	<0,0001	7,27(4,48;11,78)	0,571
> 65	47	42(89,4%)	22,0(16,0;34,0)	24	5(20,8%)	258,0(162,0;n. b.)	<0,0001	9,64(3,75;24,78)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	43(84,3%)	32,0(23,0;43,0)	32	5(15,6%)	n. b.(158,0;n. b.)	<0,0001	10,67(4,19;27,21)	0,511
45 - 65	116	100(86,2%)	29,0(21,0;36,0)	53	14(26,4%)	n. b.(142,0;n. b.)	<0,0001	5,89(3,35;10,36)	
> 65	47	42(89,4%)	22,0(16,0;34,0)	24	5(20,8%)	258,0(162,0;n. b.)	<0,0001	9,64(3,75;24,78)	
Geschlecht									
Frauen	65	58(89,2%)	20,0(14,0;30,0)	40	12(30,0%)	n. b.(142,0;n. b.)	<0,0001	5,52(2,94;10,38)	0,319
Männer	149	127(85,2%)	30,0(27,0;37,0)	69	12(17,4%)	n. b.(258,0;n. b.)	<0,0001	10,05(5,53;18,25)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	17(77,3%)	41,5(15,0;87,0)	11	3(27,3%)	n. b.(29,0;n. b.)	0,0192	3,88(1,13;13,30)	0,311
Kaukasisch	192	168(87,5%)	28,0(23,0;30,0)	98	21(21,4%)	n. b.(183,0;n. b.)	<0,0001	8,47(5,35;13,40)	
ECOG-PS									
0	121	108(89,3%)	25,0(20,0;36,0)	55	9(16,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	12,41(6,24;24,68)	0,027
≥1	93	77(82,8%)	29,0(22,0;35,0)	54	15(27,8%)	258,0(142,0;n. b.)	<0,0001	4,81(2,75;8,40)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Ja	44	38(86,4%)	35,0(27,0;45,0)	24	5(20,8%)	n. b.(112,0;n. b.)	<0,0001	6,02(2,35;15,43)	0,771
Nein	167	145(86,8%)	25,0(19,0;31,0)	84	19(22,6%)	n. b.(258,0;n. b.)	<0,0001	8,21(5,06;13,32)	
Unbekannt	3	2(66,7%)	24,0(14,0;24,0)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2568	167E6(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	103(84,4%)	36,0(24,0;42,0)	59	14(23,7%)	n. b.(183,0;n. b.)	<0,0001	6,03(3,44;10,58)	0,446
Nordamerika	66	59(89,4%)	27,0(16,0;31,0)	33	6(18,2%)	n. b.(158,0;n. b.)	<0,0001	11,68(4,96;27,54)	
Restliche Welt	26	23(88,5%)	24,0(16,0;30,0)	17	4(23,5%)	n. b.(142,0;n. b.)	<0,0001	11,00(3,61;33,51)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	89(84,0%)	29,0(21,0;34,0)	62	17(27,4%)	n. b.(183,0;n. b.)	<0,0001	5,57(3,29;9,41)	0,138
Negativ	35	31(88,6%)	23,0(14,0;43,0)	11	3(27,3%)	112,0(112,0;142,0)	0,0014	5,43(1,65;17,89)	
Unbekannt	73	65(89,0%)	28,0(21,0;37,0)	36	4(11,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	19,48(7,00;54,19)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	67(83,8%)	25,0(18,0;32,0)	45	15(33,3%)	258,0(158,0;n. b.)	<0,0001	4,83(2,74;8,52)	0,074
Negativ	75	65(86,7%)	30,0(19,0;43,0)	32	6(18,8%)	n. b.(142,0;n. b.)	<0,0001	8,45(3,64;19,62)	
Unbekannt	59	53(89,8%)	28,0(21,0;39,0)	32	3(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	22,71(7,01;73,56)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	165(87,8%)	27,0(21,0;30,0)	93	22(23,7%)	n. b.(183,0;n. b.)	<0,0001	7,45(4,75;11,68)	0,906
Hereditär	12	8(66,7%)	29,0(13,0;453,0)	8	1(12,5%)	n. b.(1,0;n. b.)	0,0556	6,13(0,74;50,49)	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Unbekannt	14	12(85,7%)	40,0(14,0;82,0)	8	1(12,5%)	n. b.(61,0;n. b.)	0,0009	14,50(1,85;113,6)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	110(88,7%)	23,0(16,0;30,0)	60	10(16,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	11,52(5,99;22,14)	0,018
1	36	30(83,3%)	40,0(29,0;57,0)	18	8(44,4%)	162,0(61,0;n. b.)	0,0047	2,95(1,33;6,54)	
>=2	54	45(83,3%)	28,0(22,0;40,0)	31	6(19,4%)	258,0(170,0;n. b.)	<0,0001	7,35(3,10;17,40)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	93(86,1%)	29,0(21,0;35,0)	52	13(25,0%)	n. b.(112,0;n. b.)	<0,0001	6,40(3,56;11,52)	0,398
Nein	106	92(86,8%)	27,0(21,0;40,0)	57	11(19,3%)	n. b.(170,0;n. b.)	<0,0001	9,23(4,91;17,34)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	2(100,0%)	43,5(2,0;85,0)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2253	473E6(0,00;)	0,585
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	90(84,1%)	29,0(21,0;36,0)	52	13(25,0%)	n. b.(183,0;n. b.)	<0,0001	6,08(3,38;10,94)	
Keine Knochenmetastasen	104	92(88,5%)	27,0(20,0;36,0)	56	11(19,6%)	n. b.(170,0;n. b.)	<0,0001	9,51(5,05;17,89)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	46(82,1%)	30,0(24,0;45,0)	21	6(28,6%)	n. b.(102,0;n. b.)	<0,0001	5,82(2,45;13,85)	0,315
Niedrig	125	111(88,8%)	29,0(19,0;36,0)	77	16(20,8%)	n. b.(183,0;n. b.)	<0,0001	8,81(5,18;14,97)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
<6 Monate	73	61(83,6%)	34,0(21,0;43,0)	35	6(17,1%)	n. b.(258,0;n. b.)	<0,0001	8,92(3,83;20,75)	0,703
≥ 6 Monate	139	123(88,5%)	27,0(21,0;30,0)	73	18(24,7%)	n. b.(170,0;n. b.)	<0,0001	7,44(4,51;12,28)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	66(82,5%)	39,0(27,0;43,0)	47	13(27,7%)	258,0(170,0;n. b.)	<0,0001	4,78(2,62;8,75)	0,038
Nein	134	119(88,8%)	23,0(16,0;29,0)	62	11(17,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	11,14(5,97;20,80)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	12(92,3%)	12,0(7,0;18,0)	3	1(33,3%)	n. b.(21,0;n. b.)	0,0507	5,96(0,76;46,74)	0,726
Negativ	53	47(88,7%)	36,0(19,0;43,0)	16	2(12,5%)	n. b.(112,0;n. b.)	<0,0001	13,13(3,16;54,51)	
Unbekannt	148	126(85,1%)	29,0(24,0;33,0)	90	21(23,3%)	n. b.(258,0;n. b.)	<0,0001	7,36(4,61;11,76)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	9(90,0%)	12,5(7,0;43,0)	3	1(33,3%)	n. b.(21,0;n. b.)	0,0806	5,16(0,64;41,47)	0,717
Neg-Neg	22	20(90,9%)	33,0(15,0;52,0)	8	2(25,0%)	127,0(112,0;142,0)	0,0029	6,66(1,53;28,95)	
Neg-Unb	3	2(66,7%)	57,0(3,0;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_36.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

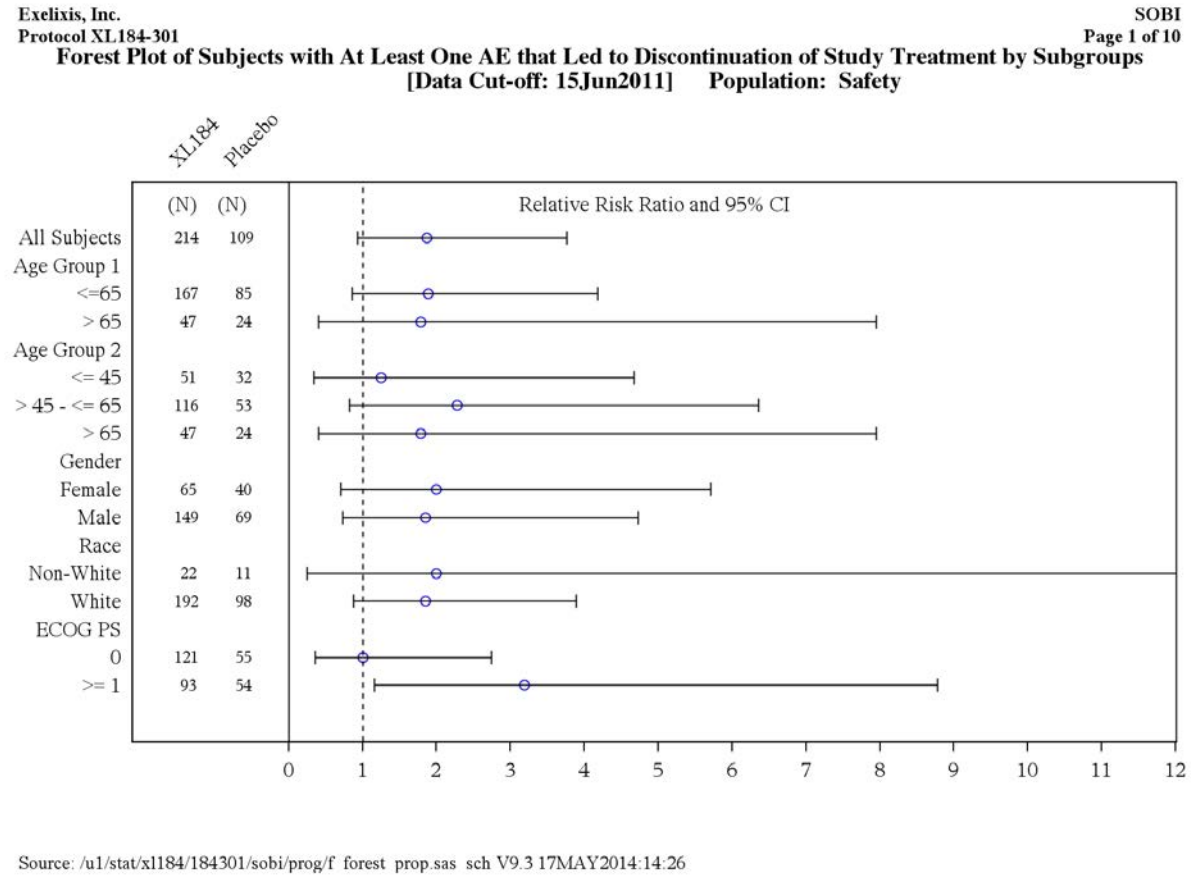


Abbildung 4-310: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f16_forest_prop_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

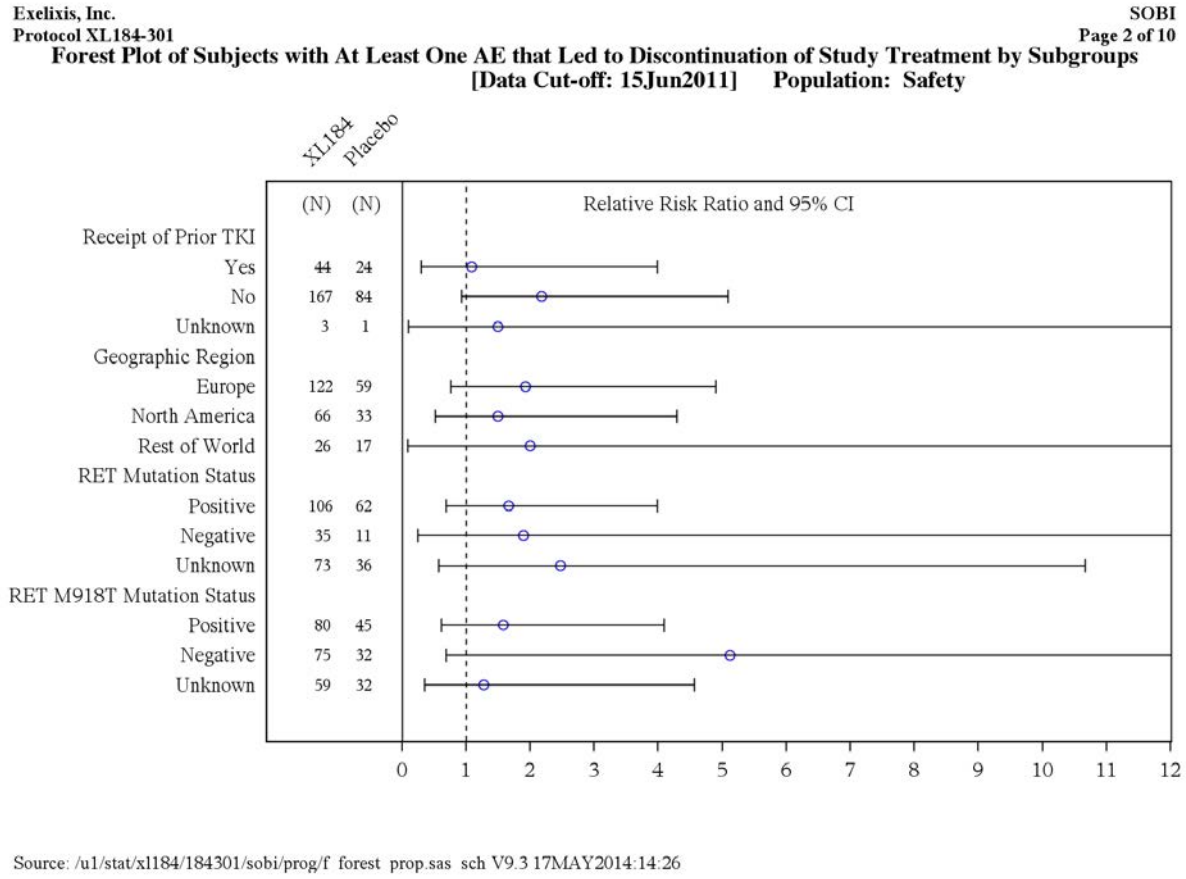


Abbildung 4-311: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f16_forest_prop_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

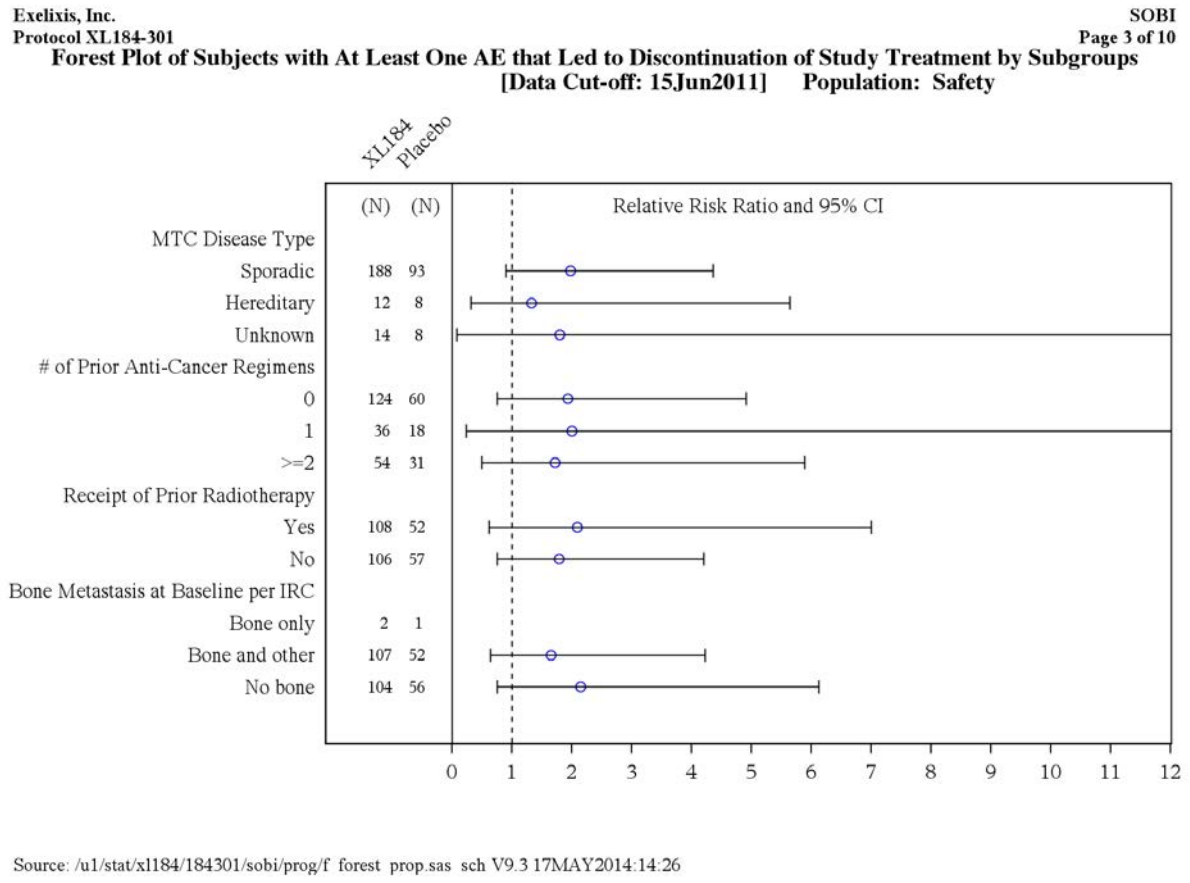


Abbildung 4-312: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f16_forest_prop_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

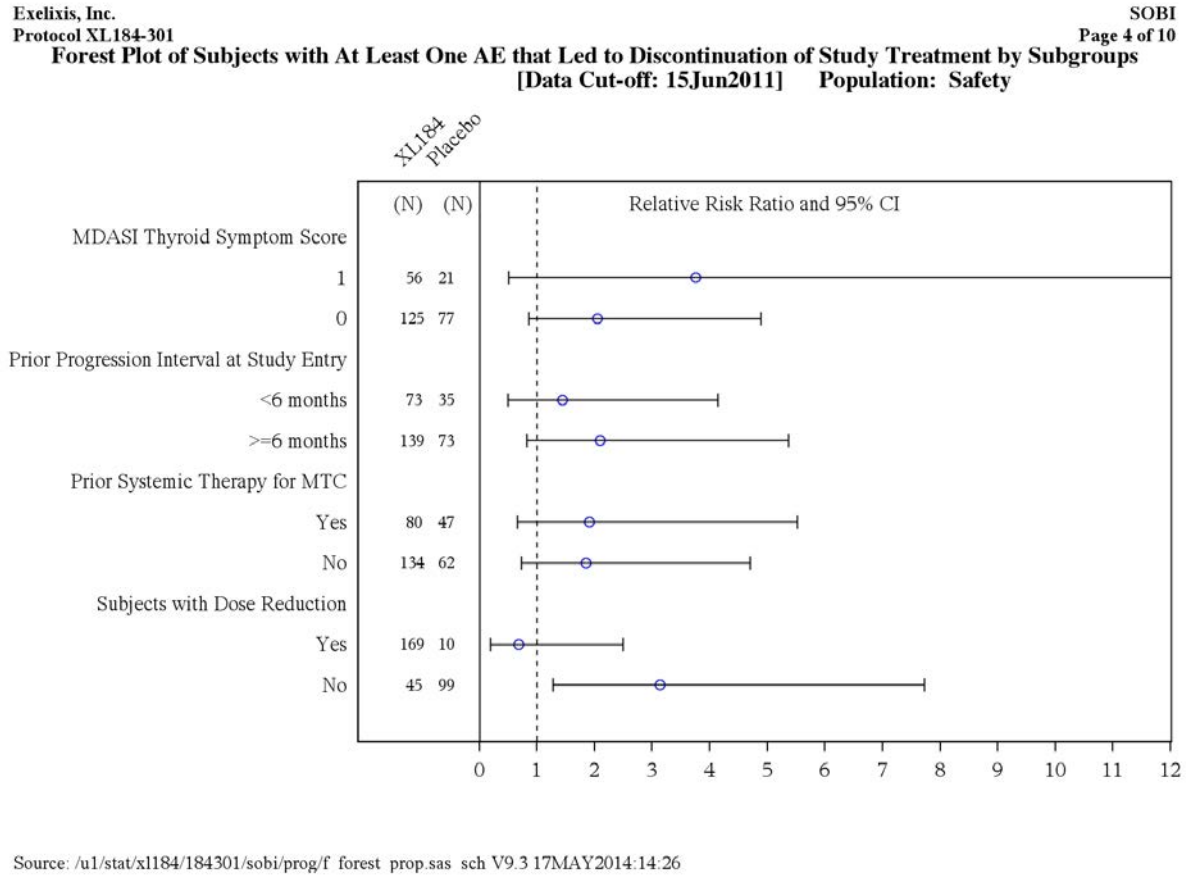


Abbildung 4-313: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f16_forest_prop_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

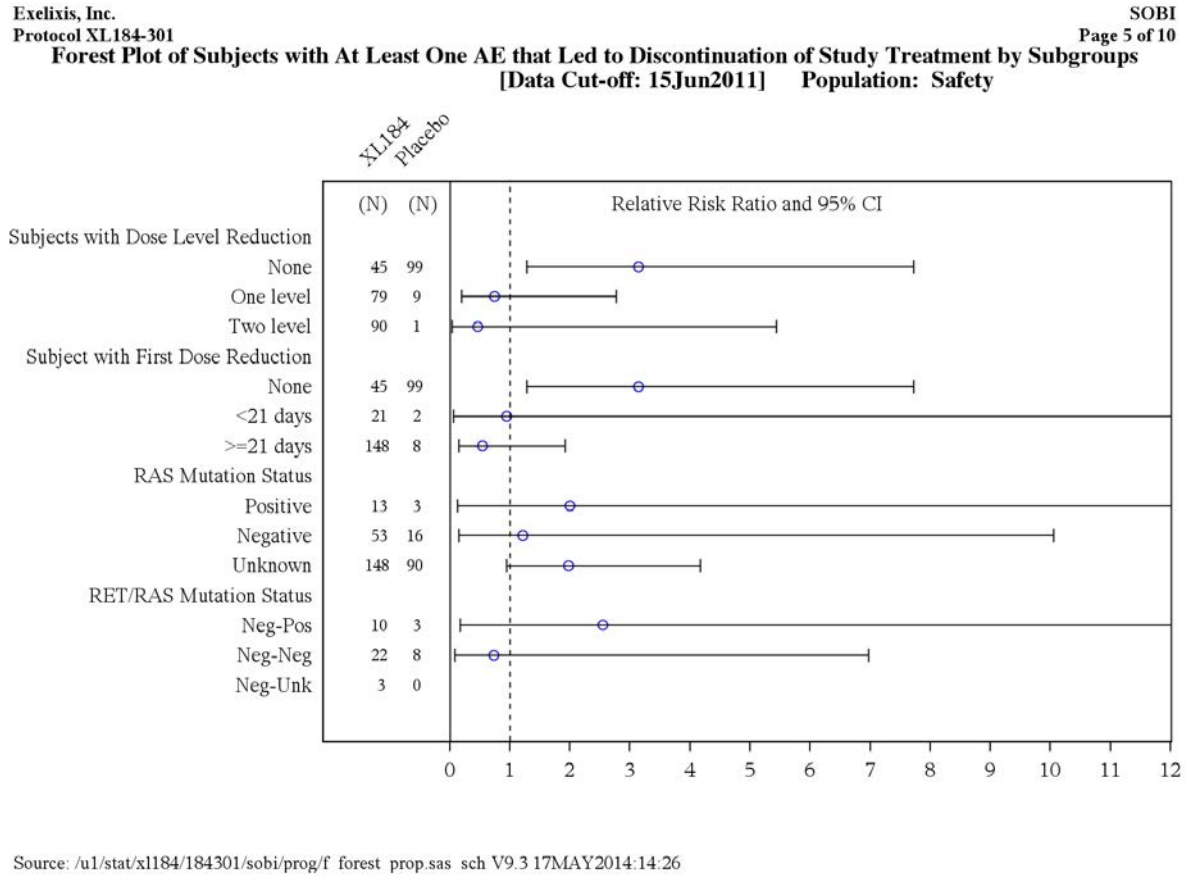


Abbildung 4-314: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f16_forest_prop_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-370: Subgruppenanalyse für erstes UE das zum Studienabbruch führte

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	33 (15,4%)	109	9 (8,3%)	2,03 (0,93; 4,40) 0,0747	1,87 (0,93; 3,76) 0,0803	0,07 (0,00; 0,14) 0,0707	0,0703 0,0725	
Altersgruppe 1									
									0,9456
≤ 65	167	26 (15,6%)	85	7 (8,2%)	2,05 (0,85; 4,95) 0,1084	1,89 (0,86; 4,18) 0,1153	0,07 (-0,01; 0,15) 0,1035	0,1028	
≥ 66	47	7 (14,9%)	24	2 (8,3%)	1,93 (0,37; 10,08) 0,4381	1,79 (0,40; 7,95) 0,4458	0,07 (-0,08; 0,22) 0,4352	0,4319	
Altersgruppe 2									
									0,7657
<45	51	6 (11,8%)	32	3 (9,4%)	1,29 (0,30; 5,56) 0,7338	1,25 (0,34; 4,67) 0,7348	0,02 (-0,11; 0,16) 0,7348	0,7333	
45 - 65	116	20 (17,2%)	53	4 (7,5%)	2,55 (0,83; 7,88) 0,1033	2,28 (0,82; 6,36) 0,1135	0,10 (-0,00; 0,20) 0,0949	0,0939	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	7 (14,9%)	24	2 (8,3%)	1,93 (0,37; 10,08) 0,4381	1,79 (0,40; 7,95) 0,4458	0,07 (-0,08; 0,22) 0,4352	0,4319	
Geschlecht									
									0,876
Frauen	65	13 (20,0%)	40	4 (10,0%)	2,25 (0,68; 7,46) 0,1848	2,00 (0,70; 5,71) 0,1954	0,10 (-0,03; 0,23) 0,1788	0,1767	
Männer	149	20 (13,4%)	69	5 (7,2%)	1,98 (0,71; 5,53) 0,1899	1,85 (0,73; 4,73) 0,1975	0,06 (-0,02; 0,14) 0,1841	0,1831	
Ethnie									
									0,9337
Nicht kaukasisch	22	4 (18,2%)	11	1 (9,1%)	2,22 (0,22; 22,70) 0,5006	2,00 (0,25; 15,82) 0,5113	0,09 (-0,14; 0,33) 0,499	0,4923	
Kaukasisch	192	29 (15,1%)	98	8 (8,2%)	2,00 (0,88; 4,56) 0,0988	1,85 (0,88; 3,89) 0,105	0,07 (-0,00; 0,14) 0,0943	0,0938	
ECOG PS									
									0,0858

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	11 (9,1%)	55	5 (9,1%)	1,00 (0,33; 3,03) 1	1,00 (0,36; 2,74) 1	0,00 (-0,09; 0,09) 1	1	
≥1	93	22 (23,7%)	54	4 (7,4%)	3,87 (1,26; 11,93) 0,0184	3,19 (1,16; 8,78) 0,0244	0,16 (0,05; 0,27) 0,0131	0,0128	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,6026
Ja	44	6 (13,6%)	24	3 (12,5%)	1,11 (0,25; 4,88) 0,8949	1,09 (0,30; 3,98) 0,8951	0,01 (-0,16; 0,18) 0,8956	0,8949	
Nein	167	26 (15,6%)	84	6 (7,1%)	2,40 (0,95; 6,07) 0,0653	2,18 (0,93; 5,09) 0,0718	0,08 (0,01; 0,16) 0,0594	0,0589	
Unbekannt	3	1 (33,3%)	1	0 (0,0%)	1,80 (0,04; 79,42) 0,96	1,50 (0,10; 22,62) NE	0,33 (-0,20; 0,87) 0,5637	0,505	
Geographische Region									
									0,7916
Europa	122	20 (16,4%)	59	5 (8,5%)	2,12 (0,75; 5,96) 0,155	1,93 (0,76; 4,90) 0,1641	0,08 (-0,02; 0,18) 0,1489	0,1478	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	12 (18,2%)	33	4 (12,1%)	1,61 (0,48; 5,45) 0,4429	1,50 (0,52; 4,29) 0,4498	0,06 (-0,08; 0,21) 0,4423	0,44	
Restliche Welt	26	1 (3,8%)	17	0 (0,0%)	2,06 (0,08; 53,52) 0,9471	2,00 (0,09; 46,42) NE	0,04 (-0,04; 0,11) 0,4187	0,4133	
RET-Mutationsstatus									
									0,908
Positiv	106	17 (16,0%)	62	6 (9,7%)	1,78 (0,66; 4,79) 0,2518	1,66 (0,69; 3,98) 0,2586	0,06 (-0,04; 0,17) 0,2486	0,2472	
Negativ	35	6 (17,1%)	11	1 (9,1%)	2,07 (0,22; 19,35) 0,5239	1,89 (0,25; 14,01) 0,5354	0,08 (-0,13; 0,29) 0,5212	0,5166	
Unbekannt	73	10 (13,7%)	36	2 (5,6%)	2,70 (0,56; 13,03) 0,2166	2,47 (0,57; 10,67) 0,2272	0,08 (-0,03; 0,19) 0,2035	0,2014	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,4514
Positiv	80	14 (17,5%)	45	5 (11,1%)	1,70 (0,57; 5,07) 0,3434	1,58 (0,61; 4,09) 0,3505	0,06 (-0,06; 0,19) 0,3415	0,3396	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	12 (16,0%)	32	1 (3,1%)	5,90 (0,73; 47,49) 0,095	5,12 (0,69; 37,74) 0,1091	0,13 (0,03; 0,23) 0,0632	0,062	
Unbekannt	59	7 (11,9%)	32	3 (9,4%)	1,30 (0,31; 5,42) 0,7176	1,27 (0,35; 4,56) 0,7189	0,02 (-0,11; 0,16) 0,7184	0,7169	
MTC-Form									
									0,8173
Sporadisch	188	28 (14,9%)	93	7 (7,5%)	2,15 (0,90; 5,13) 0,0842	1,98 (0,90; 4,36) 0,0905	0,07 (-0,00; 0,15) 0,079	0,0785	
Hereditär	12	4 (33,3%)	8	2 (25,0%)	1,50 (0,20; 11,09) 0,6912	1,33 (0,32; 5,64) 0,6959	0,08 (-0,32; 0,48) 0,6978	0,6903	
Unbekannt	14	1 (7,1%)	8	0 (0,0%)	1,89 (0,07; 51,92) 0,9497	1,80 (0,08; 39,64) NE	0,07 (-0,06; 0,21) 0,4497	0,4391	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,9892
0	124	20 (16,1%)	60	5 (8,3%)	2,12 (0,75; 5,94) 0,1552	1,94 (0,76; 4,91) 0,1641	0,08 (-0,02; 0,17) 0,1491	0,148	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	4 (11,1%)	18	1 (5,6%)	2,13 (0,22; 20,55) 0,515	2,00 (0,24; 16,61) 0,521	0,06 (-0,09; 0,20) 0,5107	0,5067	
≥2	54	9 (16,7%)	31	3 (9,7%)	1,87 (0,47; 7,49) 0,3785	1,72 (0,50; 5,89) 0,3863	0,07 (-0,07; 0,21) 0,3759	0,3731	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,8823
Ja	108	13 (12,0%)	52	3 (5,8%)	2,24 (0,61; 8,22) 0,226	2,09 (0,62; 7,00) 0,2339	0,06 (-0,03; 0,15) 0,2172	0,2158	
Nein	106	20 (18,9%)	57	6 (10,5%)	1,98 (0,74; 5,25) 0,1711	1,79 (0,76; 4,21) 0,1803	0,08 (-0,03; 0,19) 0,1667	0,1654	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,7191
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	17 (15,9%)	52	5 (9,6%)	1,78 (0,62; 5,11) 0,2874	1,65 (0,65; 4,23) 0,2953	0,06 (-0,04; 0,17) 0,2841	0,2825	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	16 (15,4%)	56	4 (7,1%)	2,36 (0,75; 7,45) 0,142	2,15 (0,76; 6,13) 0,1507	0,08 (-0,01; 0,18) 0,1339	0,1327	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,5751
Hoch	56	10 (17,9%)	21	1 (4,8%)	4,35 (0,52; 36,28) 0,1746	3,75 (0,51; 27,53) 0,1938	0,13 (-0,00; 0,27) 0,1462	0,1436	
Niedrig	125	20 (16,0%)	77	6 (7,8%)	2,25 (0,86; 5,89) 0,0973	2,05 (0,86; 4,89) 0,1039	0,08 (-0,01; 0,17) 0,0915	0,0907	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,616
<6 Monate	73	12 (16,4%)	35	4 (11,4%)	1,52 (0,45; 5,12) 0,4953	1,44 (0,50; 4,14) 0,5005	0,05 (-0,09; 0,19) 0,4948	0,4928	
≥ 6 Monate	139	20 (14,4%)	73	5 (6,8%)	2,29 (0,82; 6,37) 0,1137	2,10 (0,82; 5,37) 0,121	0,08 (-0,01; 0,16) 0,1067	0,1058	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,9582

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	13 (16,3%)	47	4 (8,5%)	2,09 (0,64; 6,82) 0,2237	1,91 (0,66; 5,52) 0,2323	0,08 (-0,04; 0,19) 0,218	0,2162	
Nein	134	20 (14,9%)	62	5 (8,1%)	2,00 (0,71; 5,60) 0,1873	1,85 (0,73; 4,70) 0,1958	0,07 (-0,02; 0,16) 0,1817	0,1806	
RAS Mutationsstatus									
									0,7201
Positiv	13	3 (23,1%)	3	0 (0,0%)	2,33 (0,10; 57,28) 0,9599	2,00 (0,13; 31,19) NE	0,23 (0,00; 0,46) 0,3714	0,356	
Negativ	53	4 (7,5%)	16	1 (6,3%)	1,22 (0,13; 11,81) 0,861	1,21 (0,15; 10,05) 0,8615	0,01 (-0,13; 0,15) 0,8618	0,8608	
Unbekannt	148	26 (17,6%)	90	8 (8,9%)	2,18 (0,94; 5,06) 0,0684	1,98 (0,94; 4,17) 0,0742	0,09 (0,00; 0,17) 0,0641	0,0635	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,2691
Neg-Pos	10	3 (30,0%)	3	0 (0,0%)	3,27 (0,13; 82,04) 0,9556	2,55 (0,17; 39,16) NE	0,30 (0,02; 0,58) 0,2987	0,2794	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	2 (9,1%)	8	1 (12,5%)	0,70 (0,05; 8,97) 0,7838	0,73 (0,08; 6,97) 0,7824	-0,03 (-0,29; 0,22) 0,7867	0,7831	
Neg-Unb	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_aedisc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

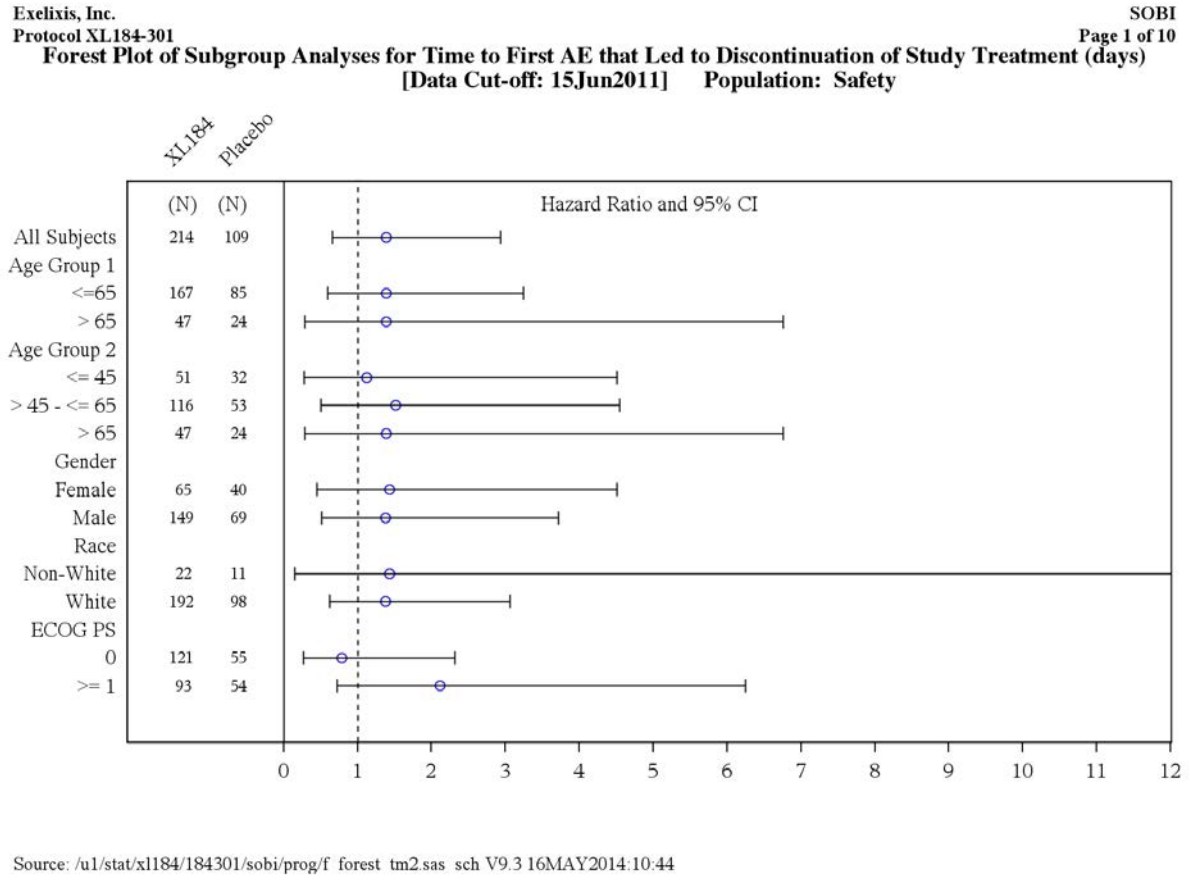


Abbildung 4-315: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f37_forest_faedisc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

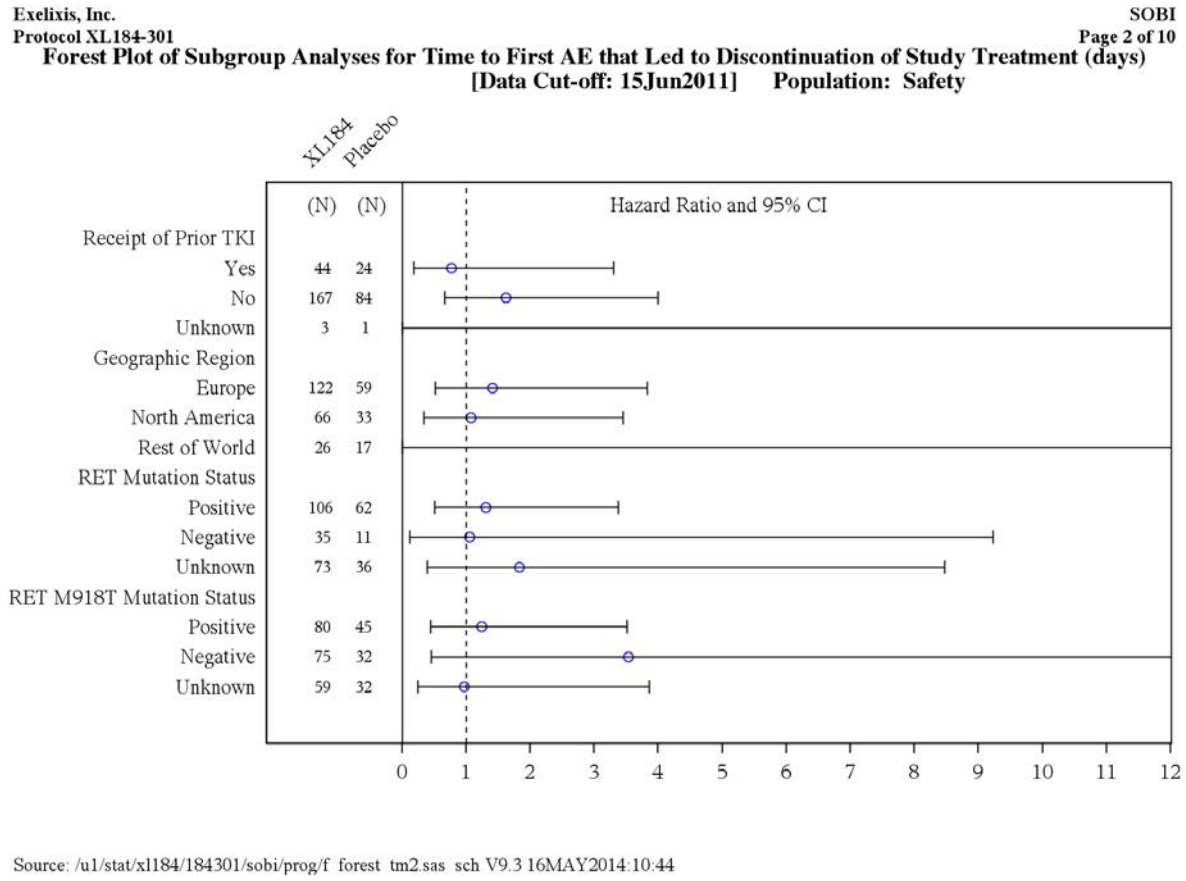


Abbildung 4-316: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f37_forest_faedisc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt. RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

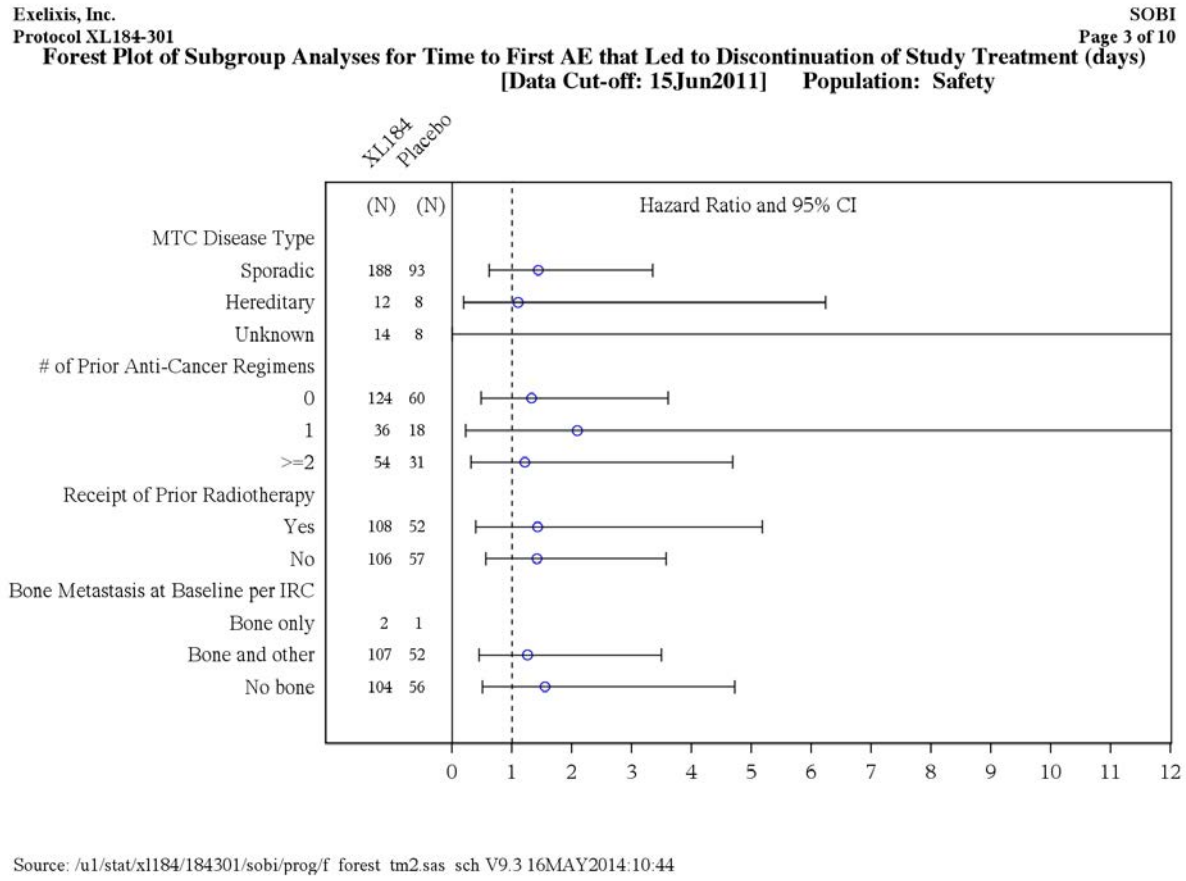


Abbildung 4-317: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f37_forest_faedisc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

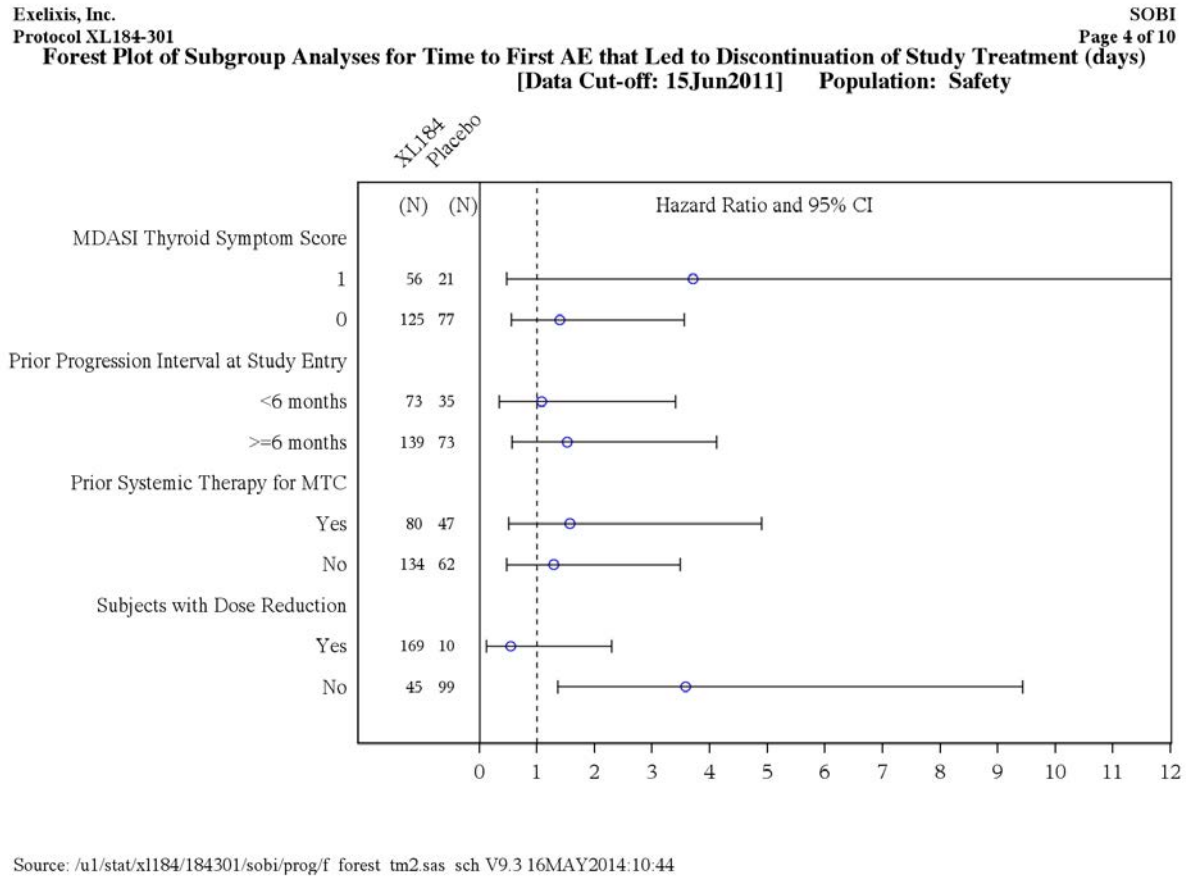


Abbildung 4-318: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f37_forest_faedisc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

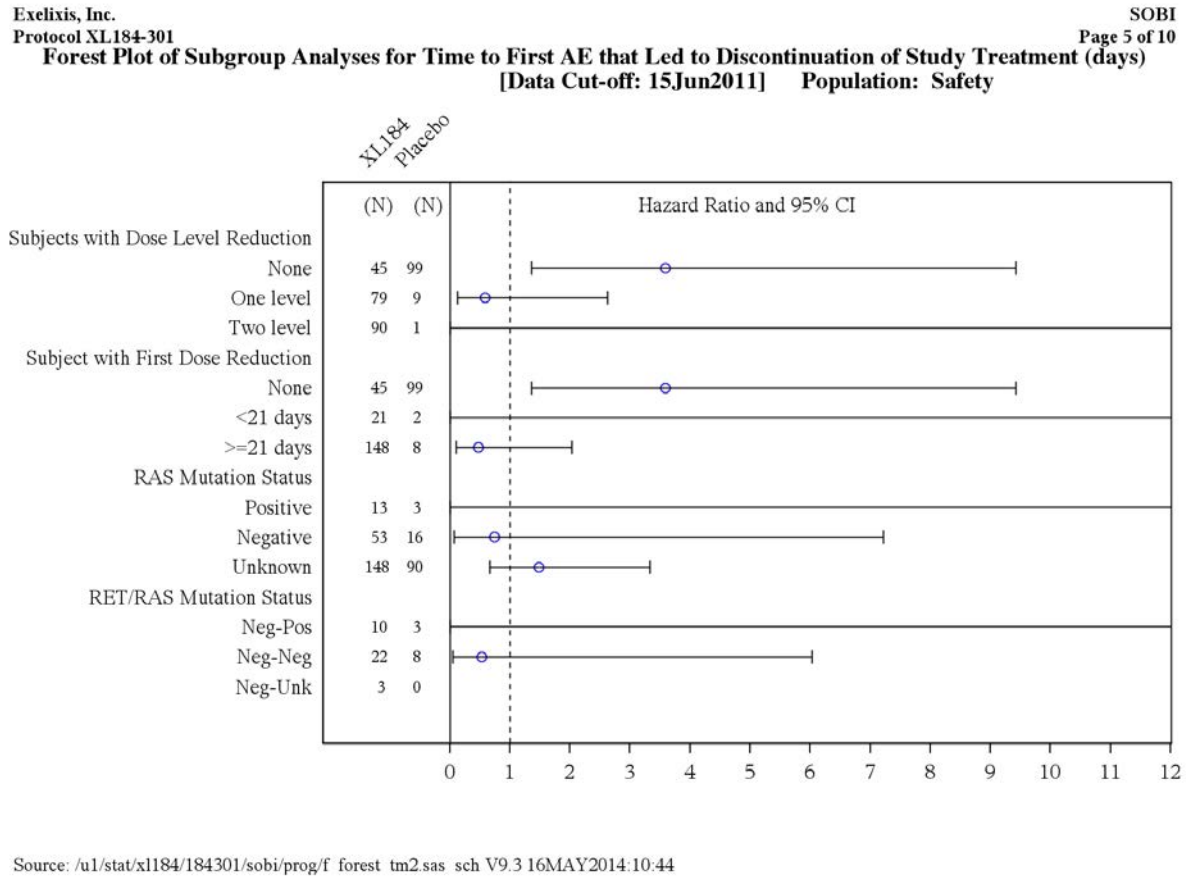


Abbildung 4-319: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

Quelle: f37_forest_faedisc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-371: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 das zum Studienabbruch führte

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	26(15,6%)	n. b.(652,0;n. b.)	85	7(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4534	1,38(0,59;3,24)	0,931
> 65	47	7(14,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6859	1,38(0,28;6,76)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	6(11,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	3(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8704	1,12(0,28;4,51)	0,858
45 - 65	116	20(17,2%)	n. b.(652,0;n. b.)	53	4(7,5%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,4577	1,51(0,50;4,54)	
> 65	47	7(14,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6859	1,38(0,28;6,76)	
Geschlecht									
Frauen	65	13(20,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	4(10,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5414	1,43(0,45;4,51)	0,910
Männer	149	20(13,4%)	n. b.(652,0;n. b.)	69	5(7,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5294	1,37(0,51;3,71)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	4(18,2%)	406,0(335,0;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(82,0;n. b.)	0,7558	1,43(0,15;13,87)	0,826
Kaukasisch	192	29(15,1%)	n. b.(652,0;n. b.)	98	8(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4241	1,38(0,62;3,06)	
ECOG-PS									
0	121	11(9,1%)	n. b.(652,0;n. b.)	55	5(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6557	0,78(0,26;2,32)	0,185
≥1	93	22(23,7%)	n. b.(406,0;n. b.)	54	4(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1651	2,12(0,72;6,25)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	6(13,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	3(12,5%)	254,0(254,0;n. b.)	0,7200	0,77(0,18;3,30)	0,594

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	26(15,6%)	n. b.(652,0;n. b.)	84	6(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2853	1,62(0,66;3,99)	
Unbekannt	3	1(33,3%)	n. b.(15,0;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5637	385E5(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	20(16,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	5(8,5%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,4915	1,41(0,52;3,82)	0,914
Nordamerika	66	12(18,2%)	n. b.(652,0;n. b.)	33	4(12,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9026	1,08(0,34;3,44)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4187	206E5(0,00;)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	17(16,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	6(9,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5757	1,31(0,51;3,37)	0,880
Negativ	35	6(17,1%)	652,0(n. b.;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9585	1,06(0,12;9,23)	
Unbekannt	73	10(13,7%)	n. b.(406,0;n. b.)	36	2(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4347	1,83(0,39;8,47)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	14(17,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	5(11,1%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,6796	1,24(0,44;3,52)	0,424
Negativ	75	12(16,0%)	652,0(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1991	3,53(0,45;27,49)	
Unbekannt	59	7(11,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	3(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9625	0,97(0,24;3,86)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	28(14,9%)	n. b.(652,0;n. b.)	93	7(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3900	1,44(0,62;3,35)	0,920
Hereditär	12	4(33,3%)	n. b.(17,0;n. b.)	8	2(25,0%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,9096	1,10(0,20;6,24)	
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	471E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	20(16,1%)	n. b.(652,0;n. b.)	60	5(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5714	1,33(0,49;3,61)	0,949

	Cabozantinib (N=214)			**Placebo (N=109)**					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
1	36	4(11,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	1(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4978	2,10(0,23;18,78)	
≥2	54	9(16,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	3(9,7%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,7721	1,22(0,32;4,69)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	13(12,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	3(5,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5781	1,44(0,40;5,18)	0,922
Nein	106	20(18,9%)	n. b.(652,0;n. b.)	57	6(10,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4573	1,42(0,56;3,57)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,920
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	17(15,9%)	n. b.(652,0;n. b.)	52	5(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6539	1,26(0,46;3,49)	
Keine Knochenmetastasen	104	16(15,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	4(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4278	1,56(0,51;4,72)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	10(17,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	1(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1796	3,71(0,48;29,01)	0,558
Niedrig	125	20(16,0%)	n. b.(652,0;n. b.)	77	6(7,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4772	1,40(0,55;3,56)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	12(16,4%)	n. b.(652,0;n. b.)	35	4(11,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9020	1,08(0,34;3,41)	0,663
≥ 6 Monate	139	20(14,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	5(6,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4081	1,52(0,56;4,12)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	13(16,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	4(8,5%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,4335	1,57(0,50;4,89)	0,941

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	134	20(14,9%)	n. b.(652,0;n. b.)	62	5(8,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6226	1,28(0,47;3,48)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	3(23,1%)	n. b.(99,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5713	113E5(0,00;)	0,917
Negativ	53	4(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	1(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7965	0,74(0,08;7,21)	
Unbekannt	148	26(17,6%)	n. b.(652,0;n. b.)	90	8(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3328	1,49(0,66;3,33)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	3(30,0%)	n. b.(36,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5158	121E5(0,00;)	0,997
Neg-Neg	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,6052	0,53(0,05;6,03)	
Neg-Unb	3	1(33,3%)	652,0(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_37.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

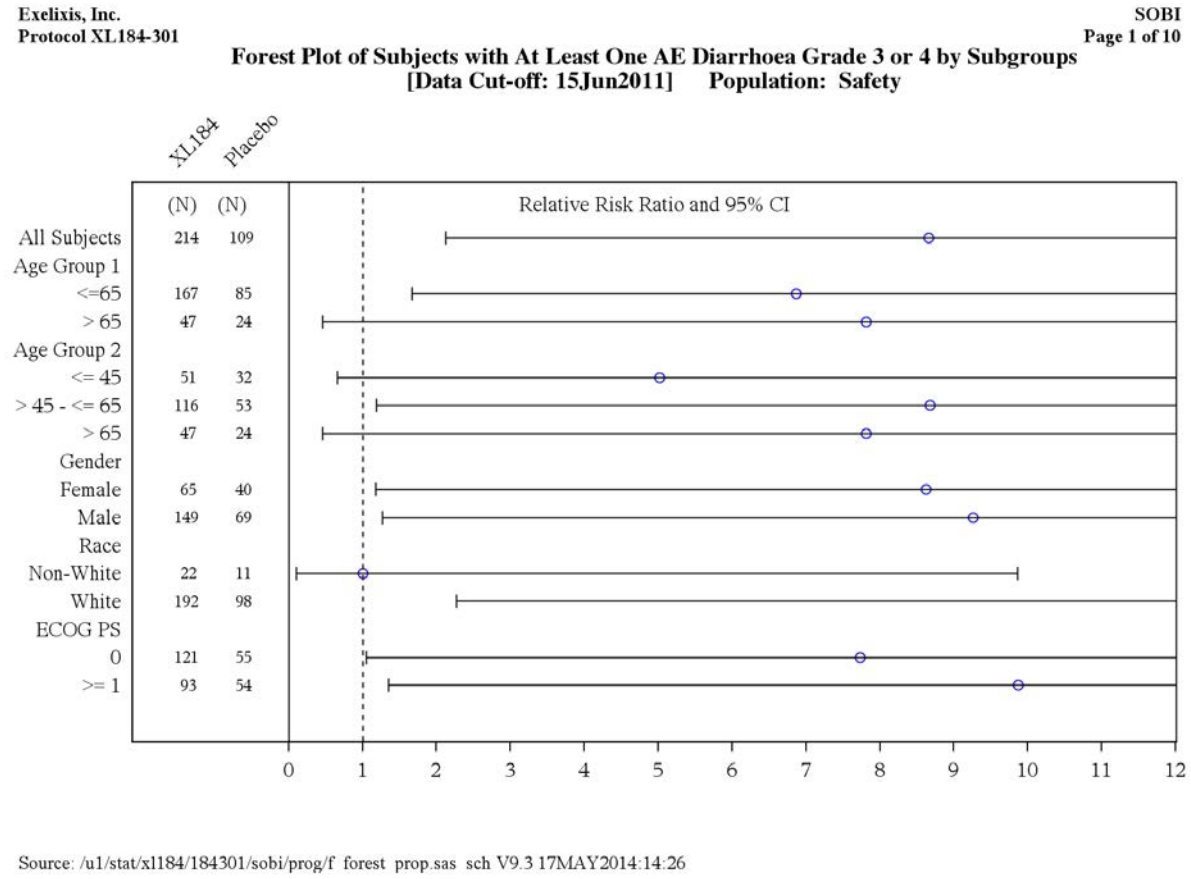


Abbildung 4-320: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f18_forest_prop_ae34diar.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

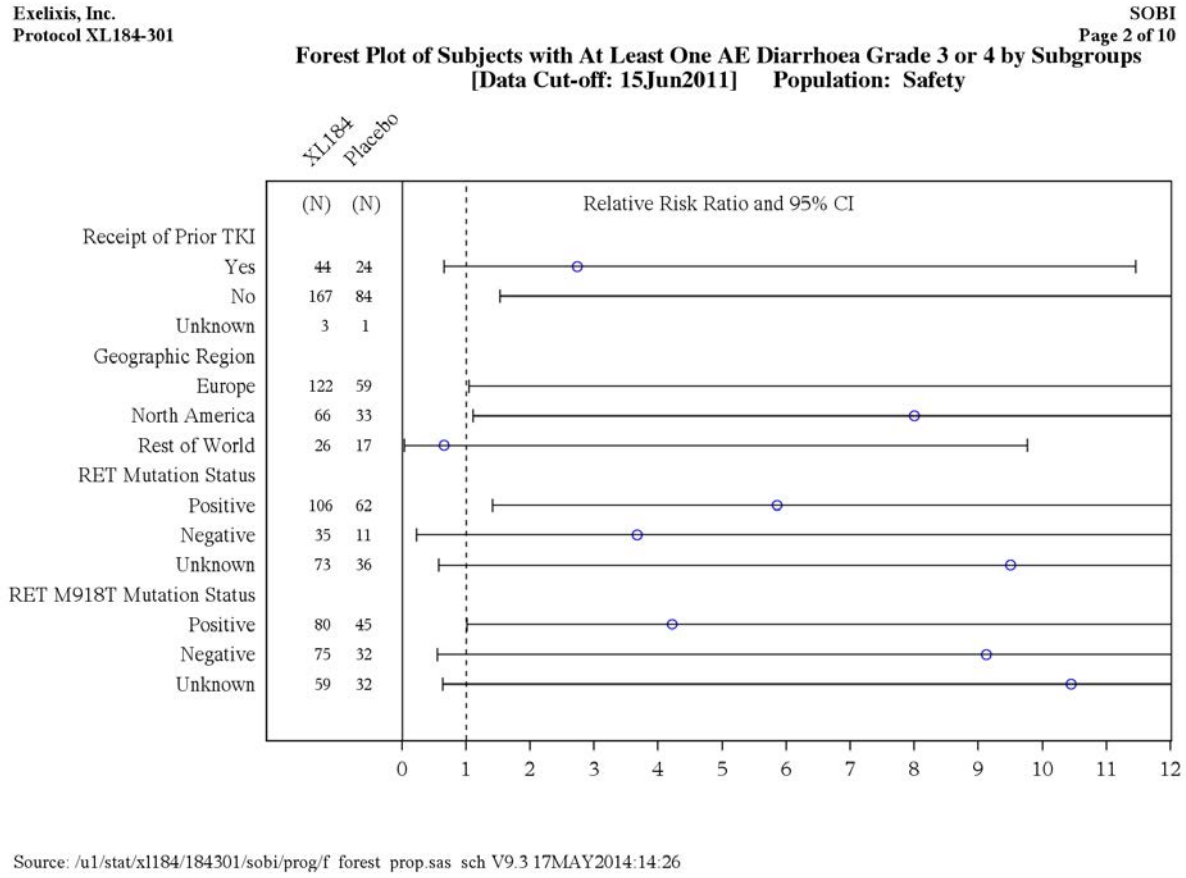


Abbildung 4-321: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f18_forest_prop_ae34diar.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

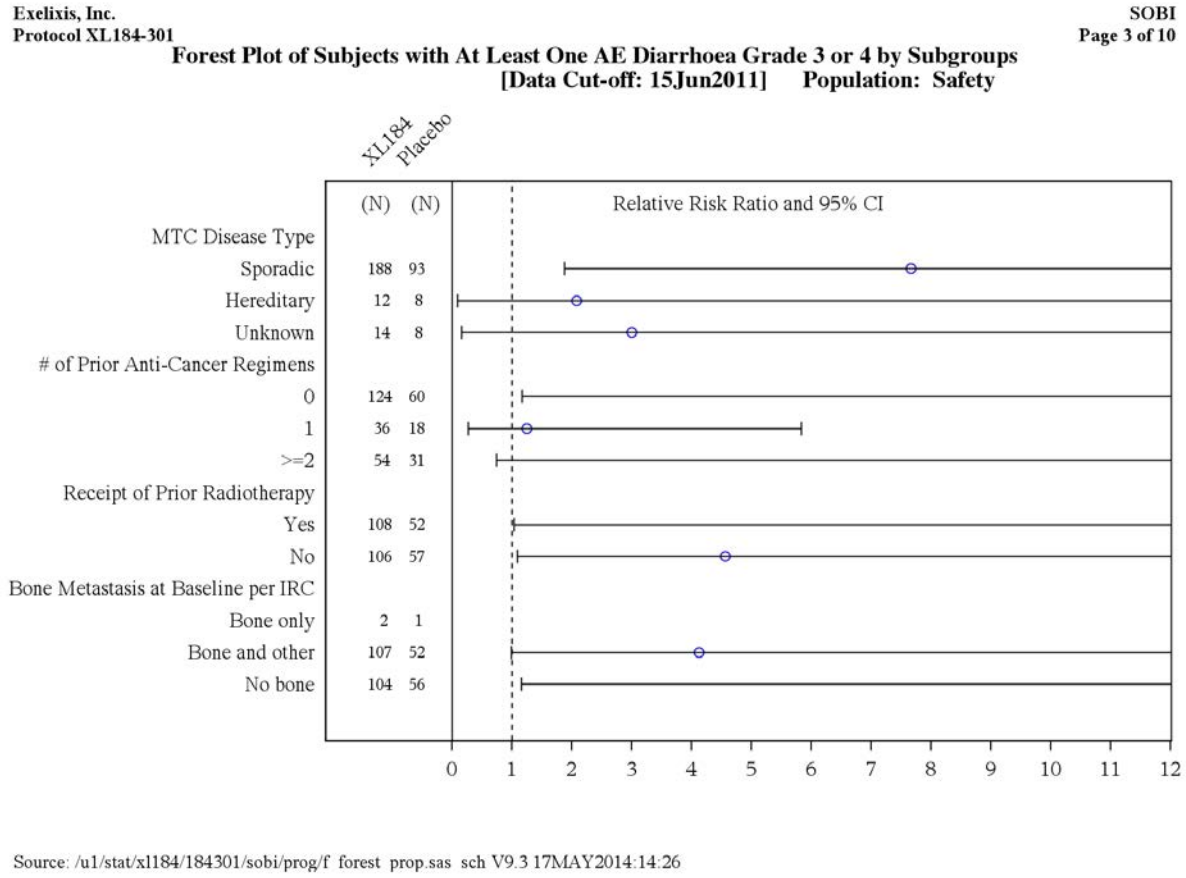


Abbildung 4-322: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f18_forest_prop_ae34diar.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

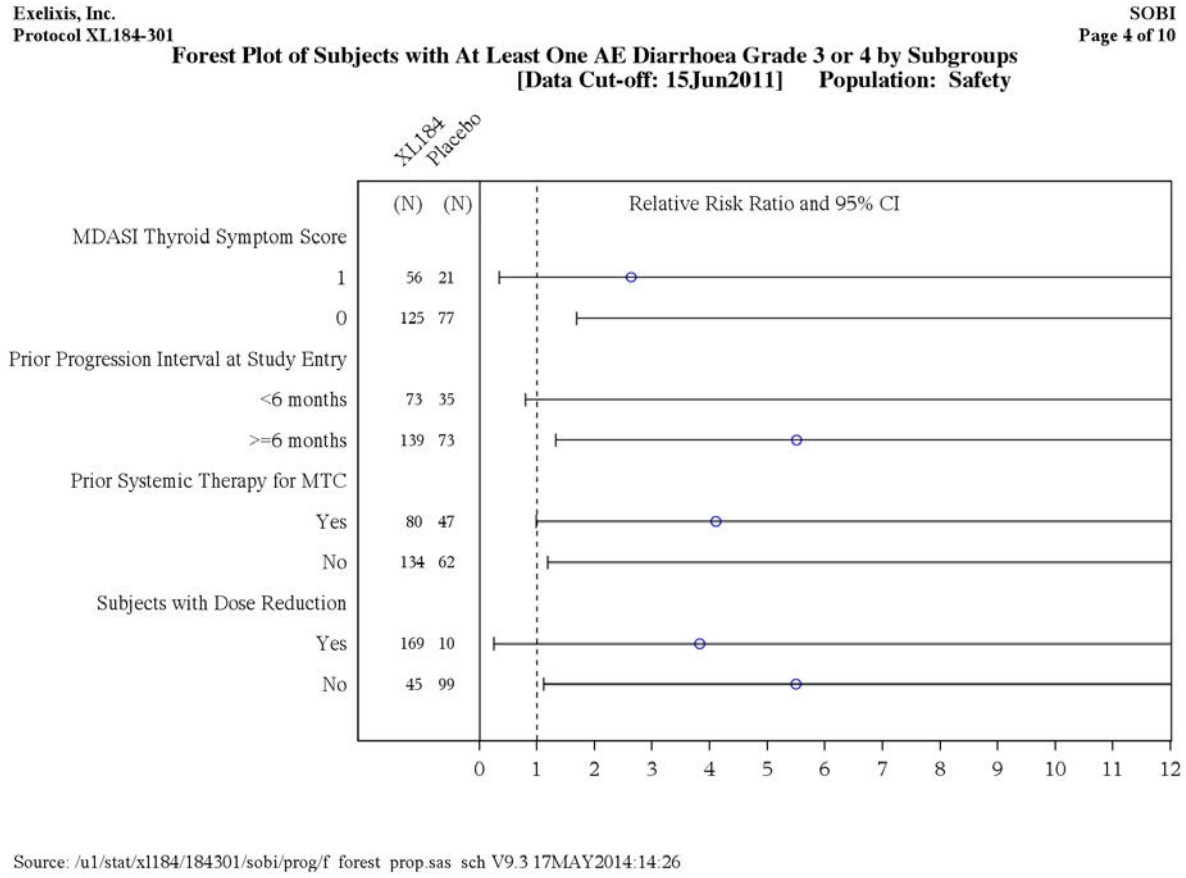


Abbildung 4-323: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö
Quelle: f18_forest_prop_ae34diar.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

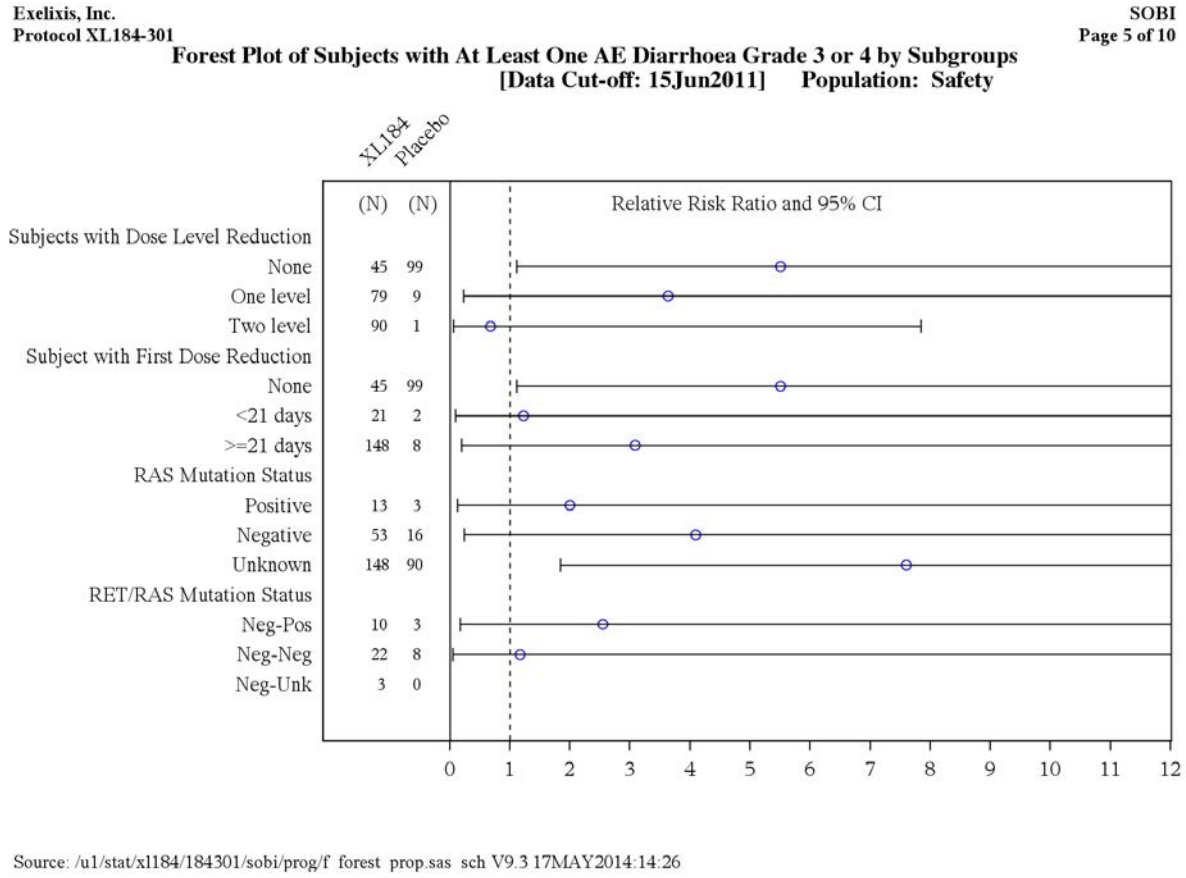


Abbildung 4-324: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f18_forest_prop_ae34diar.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-372: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Diarrhö

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	34 (15,9%)	109	2 (1,8%)	10,11 (2,38; 42,91) 0,0017	8,66 (2,12; 35,37) 0,0026	0,14 (0,09; 0,20) 0,0002	0,0001 0,0002	
Altersgruppe 1									
									0,4733
≤ 65	167	27 (16,2%)	85	2 (2,4%)	8,00 (1,86; 34,52) 0,0053	6,87 (1,67; 28,21) 0,0075	0,14 (0,07; 0,20) 0,0012	0,0012	
> 66	47	7 (14,9%)	24	0 (0,0%)	9,07 (0,50; 165,96) 0,9435	7,81 (0,46; 131,28) NE	0,15 (0,05; 0,25) 0,048	0,0464	
Altersgruppe 2									
									0,7057
<45	51	8 (15,7%)	32	1 (3,1%)	5,77 (0,69; 48,51) 0,1068	5,02 (0,66; 38,27) 0,1195	0,13 (0,01; 0,24) 0,075	0,0732	
45 - 65	116	19 (16,4%)	53	1 (1,9%)	10,19 (1,33; 78,25) 0,0257	8,68 (1,19; 63,15) 0,0328	0,14 (0,07; 0,22) 0,007	0,0068	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	7 (14,9%)	24	0 (0,0%)	9,07 (0,50; 165,96) 0,9435	7,81 (0,46; 131,28) NE	0,15 (0,05; 0,25) 0,048	0,0464	
Geschlecht									
									0,9917
Frauen	65	14 (21,5%)	40	1 (2,5%)	10,71 (1,35; 84,94) 0,0249	8,62 (1,18; 63,04) 0,0339	0,19 (0,08; 0,30) 0,0071	0,0068	
Männer	149	20 (13,4%)	69	1 (1,4%)	10,54 (1,38; 80,25) 0,0229	9,26 (1,27; 67,62) 0,0282	0,12 (0,06; 0,18) 0,0054	0,0053	
Ethnie									
									0,0243
Nicht kaukasisch	22	2 (9,1%)	11	1 (9,1%)	1,00 (0,08; 12,40) 1	1,00 (0,10; 9,86) 1	0,00 (-0,21; 0,21) 1	1	
Kaukasisch	192	32 (16,7%)	98	1 (1,0%)	19,40 (2,61; 144,25) 0,0038	16,33 (2,27; 117,76) 0,0056	0,16 (0,10; 0,21) <0,0001	<0,0001	
ECOG PS									
									0,8414

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	17 (14,0%)	55	1 (1,8%)	8,83 (1,14; 68,12) 0,0367	7,73 (1,05; 56,61) 0,0442	0,12 (0,05; 0,19) 0,0133	0,0131	
≥1	93	17 (18,3%)	54	1 (1,9%)	11,86 (1,53; 91,82) 0,0179	9,87 (1,35; 72,12) 0,024	0,16 (0,08; 0,25) 0,0035	0,0034	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,05
Ja	44	10 (22,7%)	24	2 (8,3%)	3,24 (0,65; 16,19) 0,153	2,73 (0,65; 11,45) 0,1704	0,14 (-0,02; 0,31) 0,1397	0,1368	
Nein	167	24 (14,4%)	84	0 (0,0%)	28,85 (1,73; 480,61) 0,9551	24,79 (1,53; 402,73) NE	0,14 (0,09; 0,20) 0,0003	0,0003	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									0,0255
Europa	122	17 (13,9%)	59	0 (0,0%)	19,74 (1,17; 334,17) 0,9431	17,07 (1,04; 279,12) NE	0,14 (0,08; 0,20) 0,0027	0,0026	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	16 (24,2%)	33	1 (3,0%)	10,24 (1,29; 81,02) 0,0275	8,00 (1,11; 57,75) 0,0392	0,21 (0,09; 0,33) 0,0087	0,0083	
Restliche Welt	26	1 (3,8%)	17	1 (5,9%)	0,64 (0,04; 10,98) 0,7582	0,65 (0,04; 9,76) 0,7581	-0,02 (-0,15; 0,11) 0,7593	0,7566	
RET-Mutationsstatus									
									0,608
Positiv	106	20 (18,9%)	62	2 (3,2%)	6,98 (1,57; 30,97) 0,0106	5,85 (1,41; 24,18) 0,0147	0,16 (0,07; 0,24) 0,0038	0,0037	
Negativ	35	5 (14,3%)	11	0 (0,0%)	4,15 (0,21; 81,12) 0,9604	3,67 (0,22; 61,54) NE	0,14 (0,03; 0,26) 0,1891	0,1842	
Unbekannt	73	9 (12,3%)	36	0 (0,0%)	10,75 (0,61; 190,13) 0,9582	9,50 (0,57; 158,79) NE	0,12 (0,05; 0,20) 0,0286	0,0278	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,3588
Positiv	80	15 (18,8%)	45	2 (4,4%)	4,96 (1,08; 22,80) 0,0395	4,22 (1,01; 17,62) 0,0484	0,14 (0,04; 0,25) 0,0257	0,0251	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	10 (13,3%)	32	0 (0,0%)	10,42 (0,59; 183,41) 0,9583	9,12 (0,55; 151,07) NE	0,13 (0,06; 0,21) 0,0308	0,03	
Unbekannt	59	9 (15,3%)	32	0 (0,0%)	12,23 (0,69; 217,34) 0,9568	10,45 (0,63; 173,91) NE	0,15 (0,06; 0,24) 0,0206	0,0199	
MTC-Form									
									0,8929
Sporadisch	188	31 (16,5%)	93	2 (2,2%)	8,98 (2,10; 38,42) 0,0031	7,67 (1,88; 31,35) 0,0046	0,14 (0,08; 0,20) 0,0005	0,0004	
Hereditär	12	1 (8,3%)	8	0 (0,0%)	2,22 (0,08; 61,40) 0,9469	2,08 (0,09; 45,45) NE	0,08 (-0,07; 0,24) 0,4142	0,4022	
Unbekannt	14	2 (14,3%)	8	0 (0,0%)	3,40 (0,14; 80,05) 0,9525	3,00 (0,16; 55,72) NE	0,14 (-0,04; 0,33) 0,2733	0,2622	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,0122
0	124	19 (15,3%)	60	0 (0,0%)	22,36 (1,33; 377,04) 0,9399	19,03 (1,17; 309,98) NE	0,15 (0,09; 0,22) 0,0014	0,0014	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	5 (13,9%)	18	2 (11,1%)	1,29 (0,22; 7,41) 0,775	1,25 (0,27; 5,83) 0,7763	0,03 (-0,16; 0,21) 0,7766	0,7745	
2	54	10 (18,5%)	31	0 (0,0%)	14,87 (0,84; 263,10) 0,9537	12,22 (0,74; 201,60) NE	0,19 (0,08; 0,29) 0,0112	0,0108	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,1868
Ja	108	17 (15,7%)	52	0 (0,0%)	20,08 (1,18; 340,82) 0,9433	17,02 (1,04; 277,60) NE	0,16 (0,09; 0,23) 0,0026	0,0025	
Nein	106	17 (16,0%)	57	2 (3,5%)	5,25 (1,17; 23,62) 0,0306	4,57 (1,09; 19,09) 0,0372	0,13 (0,04; 0,21) 0,0178	0,0175	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,1486
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	17 (15,9%)	52	2 (3,8%)	4,72 (1,05; 21,28) 0,0433	4,13 (0,99; 17,21) 0,0514	0,12 (0,03; 0,21) 0,0286	0,0281	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	17 (16,3%)	56	0 (0,0%)	22,60 (1,33; 383,33) 0,9409	19,00 (1,16; 310,14) NE	0,16 (0,09; 0,23) 0,0014	0,0014	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,2548
Hoch	56	7 (12,5%)	21	1 (4,8%)	2,86 (0,33; 24,75) 0,3406	2,63 (0,34; 20,07) 0,3525	0,08 (-0,05; 0,20) 0,3248	0,3216	
Niedrig	125	20 (16,0%)	77	1 (1,3%)	14,48 (1,90; 110,22) 0,0099	12,32 (1,69; 89,96) 0,0133	0,15 (0,08; 0,22) 0,0009	0,0009	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,2851
<6 Monate	73	13 (17,8%)	35	0 (0,0%)	15,84 (0,91; 274,69) 0,9506	13,14 (0,80; 214,80) NE	0,18 (0,09; 0,27) 0,0081	0,0078	
≥ 6 Monate	139	21 (15,1%)	73	2 (2,7%)	6,32 (1,44; 27,75) 0,0146	5,51 (1,33; 22,87) 0,0186	0,12 (0,05; 0,19) 0,0061	0,0059	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,1406

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	14 (17,5%)	47	2 (4,3%)	4,77 (1,03; 22,03) 0,0452	4,11 (0,98; 17,31) 0,0538	0,13 (0,03; 0,23) 0,0305	0,0299	
Nein	134	20 (14,9%)	62	0 (0,0%)	22,38 (1,33; 376,33) 0,9393	19,13 (1,18; 311,33) NE	0,15 (0,09; 0,21) 0,0014	0,0013	
RAS Mutationsstatus									
									0,8448
Positiv	13	3 (23,1%)	3	0 (0,0%)	2,33 (0,10; 57,28) 0,9599	2,00 (0,13; 31,19) NE	0,23 (0,00; 0,46) 0,3714	0,356	
Negativ	53	6 (11,3%)	16	0 (0,0%)	4,52 (0,24; 84,61) 0,9572	4,09 (0,24; 68,96) NE	0,11 (0,03; 0,20) 0,162	0,159	
Unbekannt	148	25 (16,9%)	90	2 (2,2%)	8,94 (2,06; 38,74) 0,0034	7,60 (1,84; 31,33) 0,005	0,15 (0,08; 0,21) 0,0006	0,0005	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	3 (30,0%)	3	0 (0,0%)	3,27 (0,13; 82,04) 0,9556	2,55 (0,17; 39,16) NE	0,30 (0,02; 0,58) 0,2987	0,2794	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	1 (4,5%)	8	0 (0,0%)	1,19 (0,04; 32,08) 0,9575	1,17 (0,05; 26,23) NE	0,05 (-0,04; 0,13) 0,5465	0,5397	
Neg-Unb	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: 140505_Sobi_MTC_T_propsub_ae34diar_Sub.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

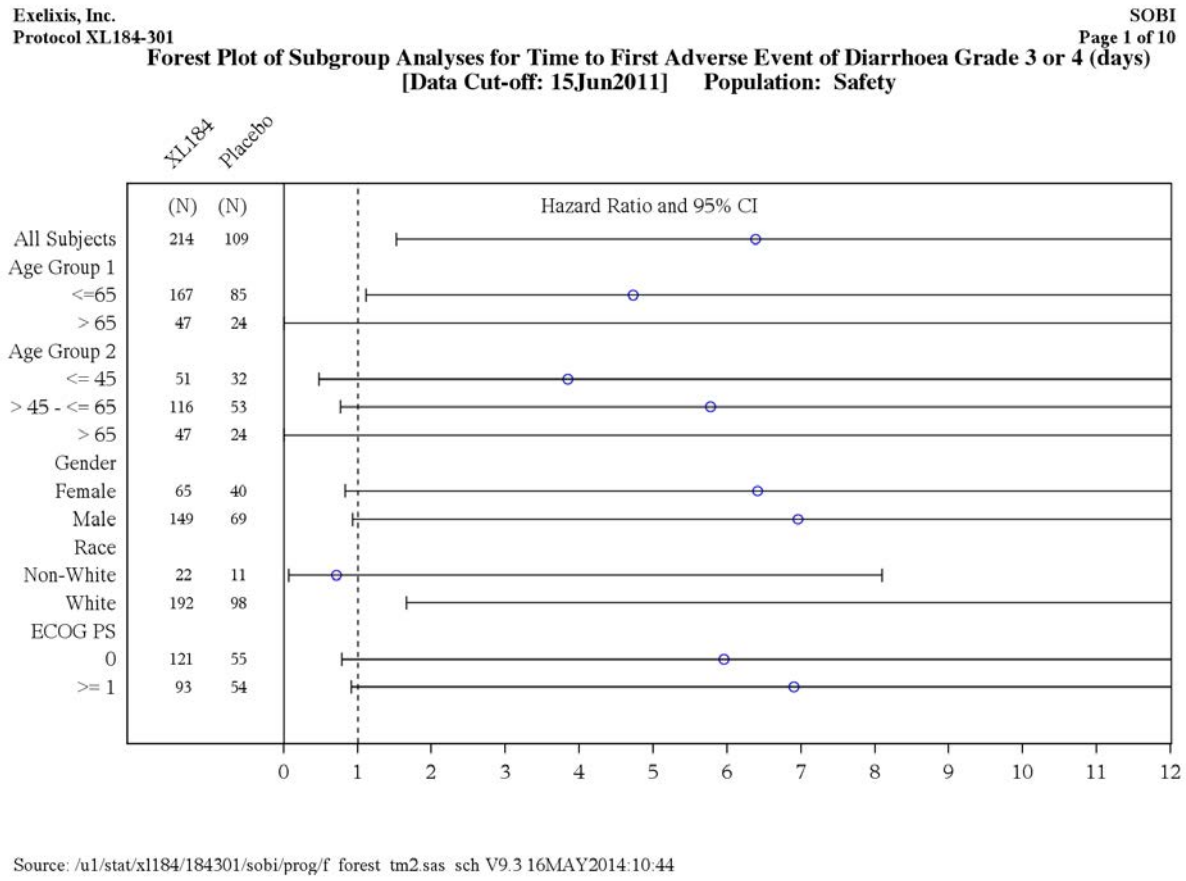


Abbildung 4-325: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f38_forest_f34diar

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

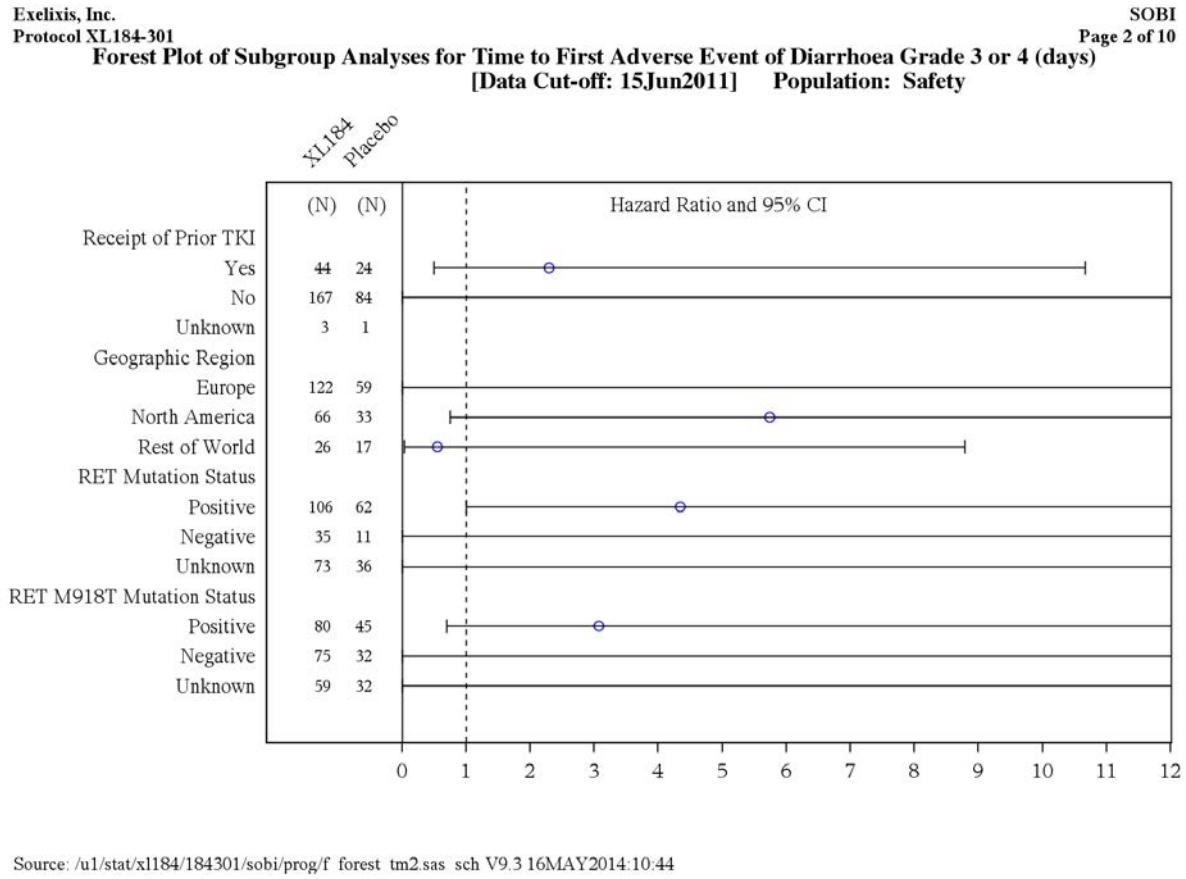


Abbildung 4-326: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f38_forest_f34diar

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

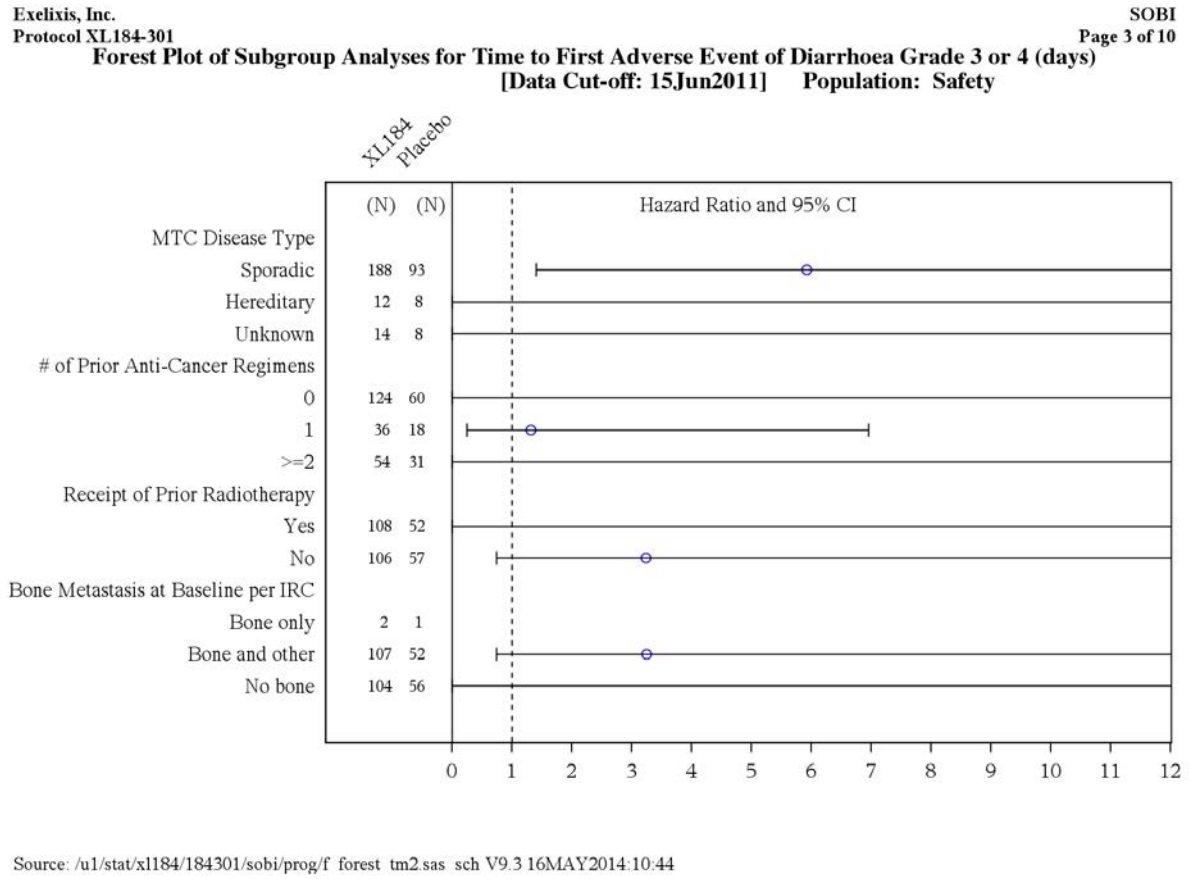


Abbildung 4-327: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f38_forest_f34diar

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

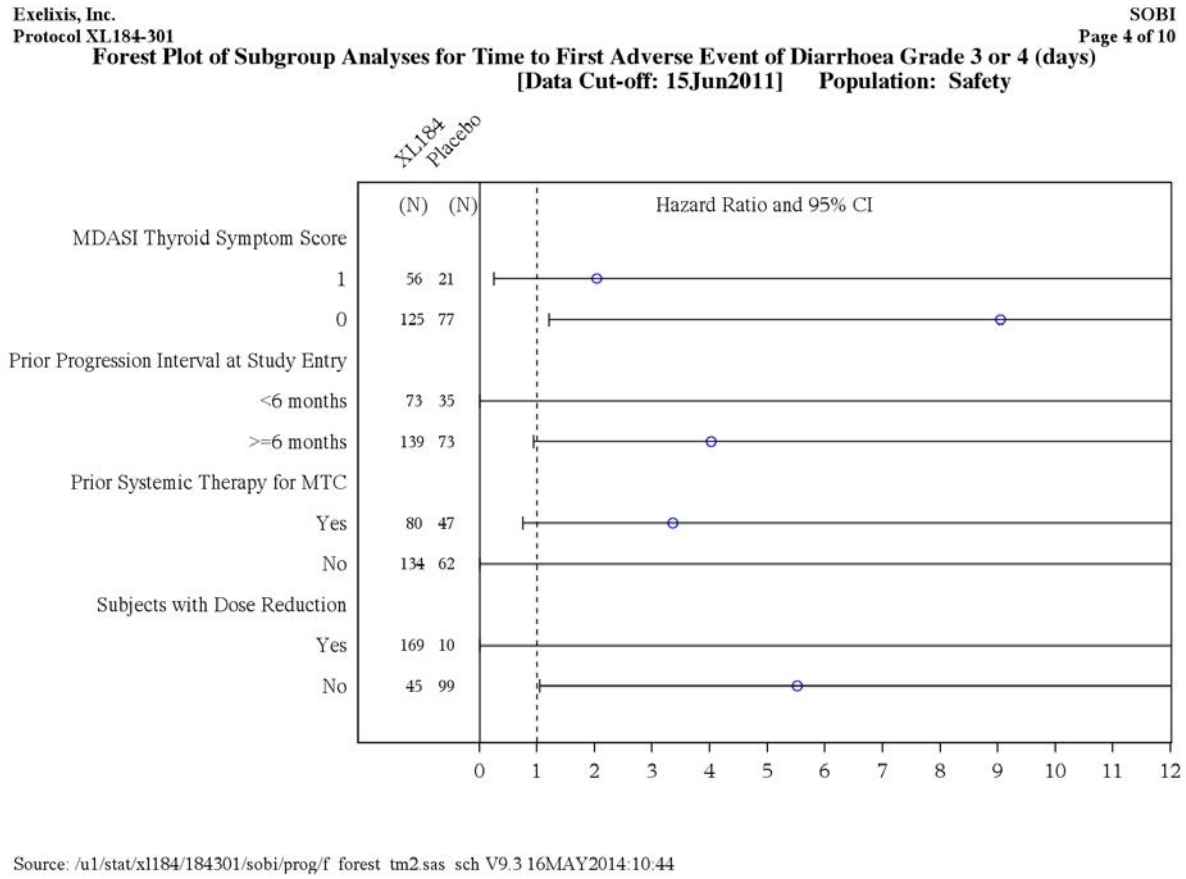


Abbildung 4-328: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f38_forest_f34diar

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

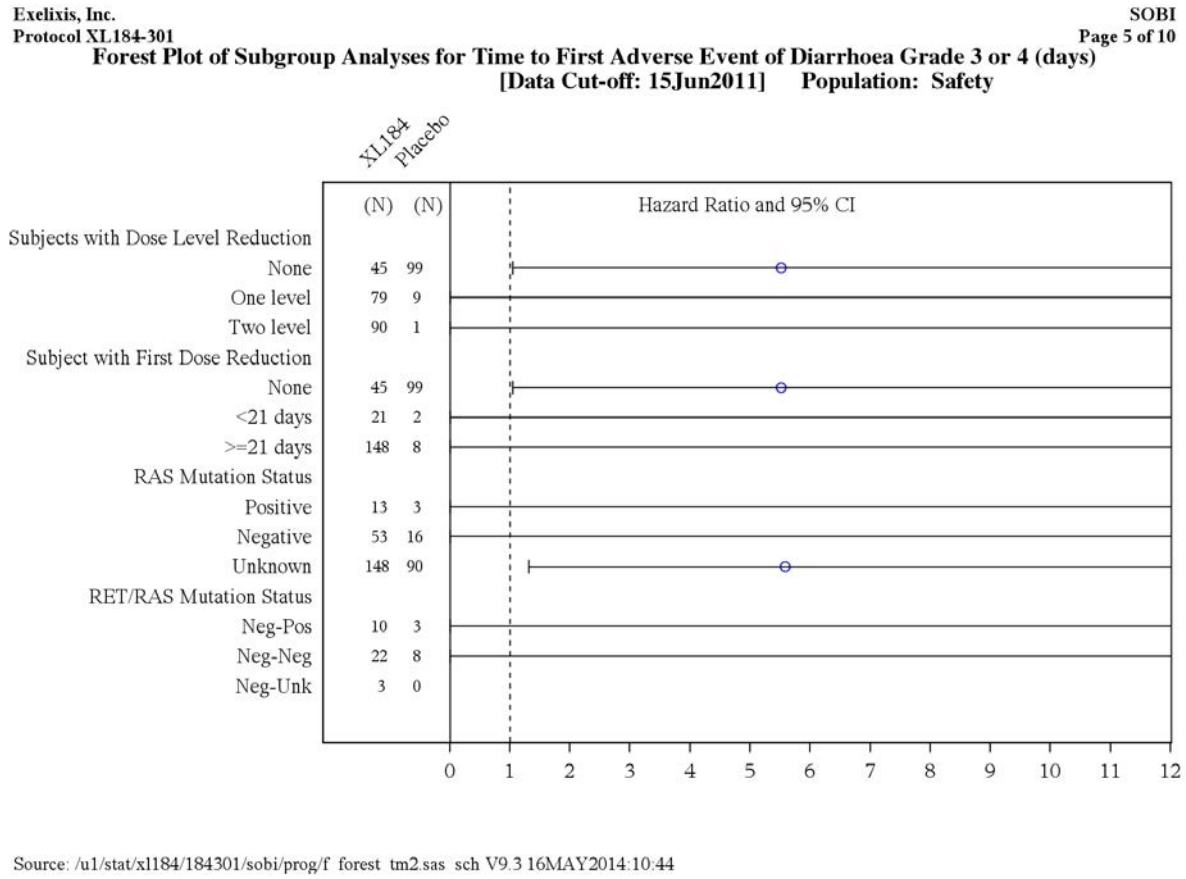


Abbildung 4-329: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

Quelle: f38_forest_f34diar

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-373: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Diarrhö

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	27(16,2%)	n. b.(673,0;n. b.)	85	2(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0204	4,73(1,11;20,06)	0,987
> 65	47	7(14,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0681	17E6(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	8(15,7%)	n. b.(274,0;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1735	3,84(0,48;30,90)	0,968
45 - 65	116	19(16,4%)	673,0(673,0;n. b.)	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0550	5,78(0,76;43,74)	
> 65	47	7(14,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0681	17E6(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	14(21,5%)	n. b.(274,0;n. b.)	40	1(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0405	6,41(0,83;49,19)	0,935
Männer	149	20(13,4%)	673,0(673,0;n. b.)	69	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0285	6,96(0,93;52,25)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	2(9,1%)	n. b.(196,0;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(83,0;n. b.)	0,7813	0,71(0,06;8,09)	0,099
Kaukasisch	192	32(16,7%)	n. b.(673,0;n. b.)	98	1(1,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0017	12,19(1,66;89,65)	
ECOG-PS									
0	121	17(14,0%)	n. b.(673,0;n. b.)	55	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0498	5,95(0,79;45,12)	0,921
≥1	93	17(18,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0306	6,90(0,91;52,42)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	10(22,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2770	2,29(0,49;10,66)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	24(14,4%)	n. b.(673,0;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0036	153E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	17(13,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0134	152E5(0,00;)	0,338
Nordamerika	66	16(24,2%)	673,0(274,0;673,0)	33	1(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0574	5,74(0,75;43,85)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	1(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6660	0,55(0,03;8,78)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	20(18,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	2(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0322	4,34(1,01;18,72)	1,000
Negativ	35	5(14,3%)	673,0(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3875	125E5(0,00;)	
Unbekannt	73	9(12,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0562	159E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	15(18,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	2(4,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1202	3,07(0,69;13,58)	1,000
Negativ	75	10(13,3%)	673,0(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0954	142E5(0,00;)	
Unbekannt	59	9(15,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0471	168E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	31(16,5%)	673,0(673,0;n. b.)	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0059	5,92(1,41;24,88)	1,000
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(190,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7055	11E6(0,00;)	
Unbekannt	14	2(14,3%)	n. b.(141,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4737	131E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	19(15,3%)	n. b.(673,0;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0125	149E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	5(13,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	2(11,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7397	1,32(0,25;6,96)	
≥2	54	10(18,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0497	159E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	17(15,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0113	157E5(0,00;)	0,988
Nein	106	17(16,0%)	673,0(673,0;n. b.)	57	2(3,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0984	3,24(0,74;14,20)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	17(15,9%)	673,0(673,0;n. b.)	52	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0984	3,25(0,74;14,22)	
Keine Knochenmetastasen	104	17(16,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0116	155E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	7(12,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	1(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5019	2,03(0,25;16,82)	0,295
Niedrig	125	20(16,0%)	673,0(673,0;n. b.)	77	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0095	9,05(1,21;67,91)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	13(17,8%)	673,0(673,0;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0335	154E5(0,00;)	0,990
≥ 6 Monate	139	21(15,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0437	4,02(0,93;17,31)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	14(17,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	2(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0914	3,36(0,76;14,94)	0,986

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	134	20(14,9%)	n. b.(673,0;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0112	147E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	3(23,1%)	n. b.(165,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5286	12E6(0,00;)	1,000
Negativ	53	6(11,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2570	13E6(0,00;)	
Unbekannt	148	25(16,9%)	n. b.(673,0;n. b.)	90	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0089	5,58(1,31;23,78)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	3(30,0%)	n. b.(13,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4701	13E6(0,00;)	1,000
Neg-Neg	22	1(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7055	11E6(0,00;)	
Neg-Unb	3	1(33,3%)	673,0(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_38.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

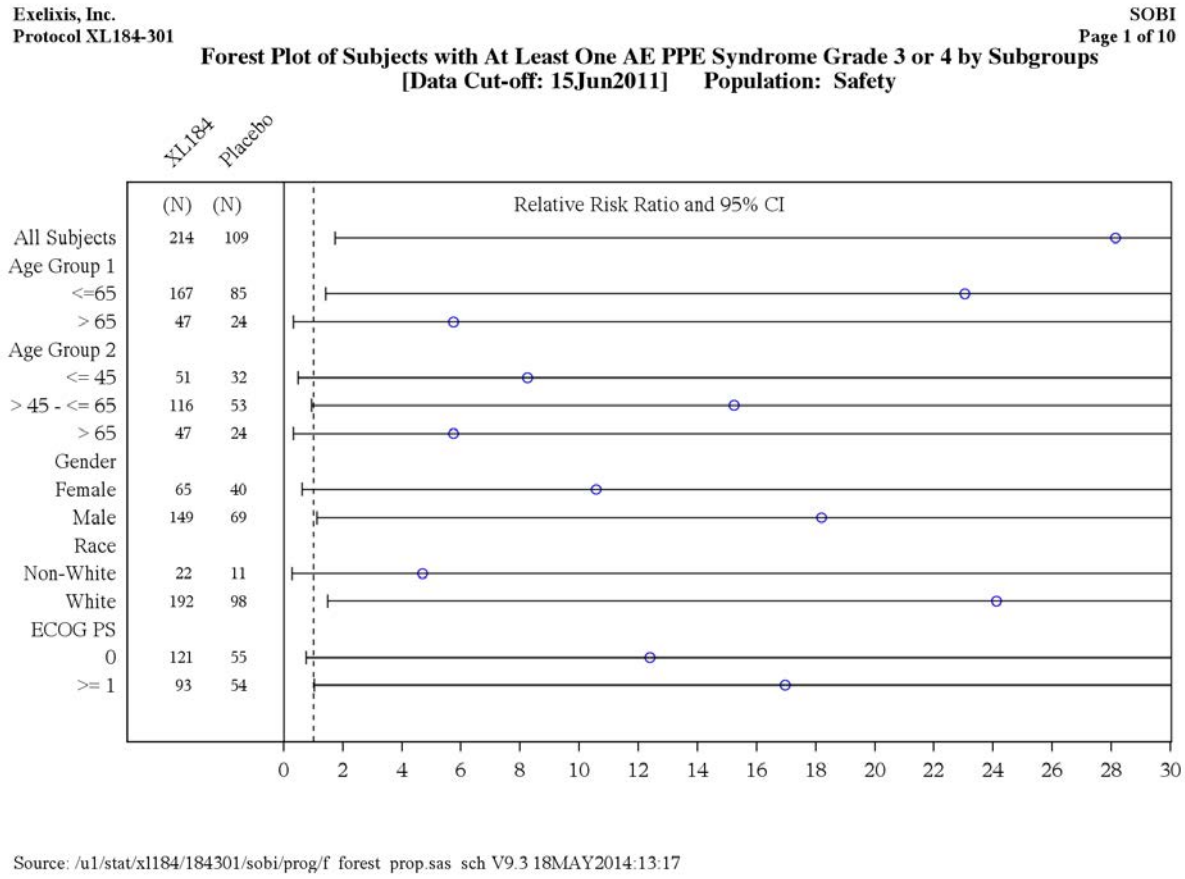


Abbildung 4-330: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f19_forest_prop_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

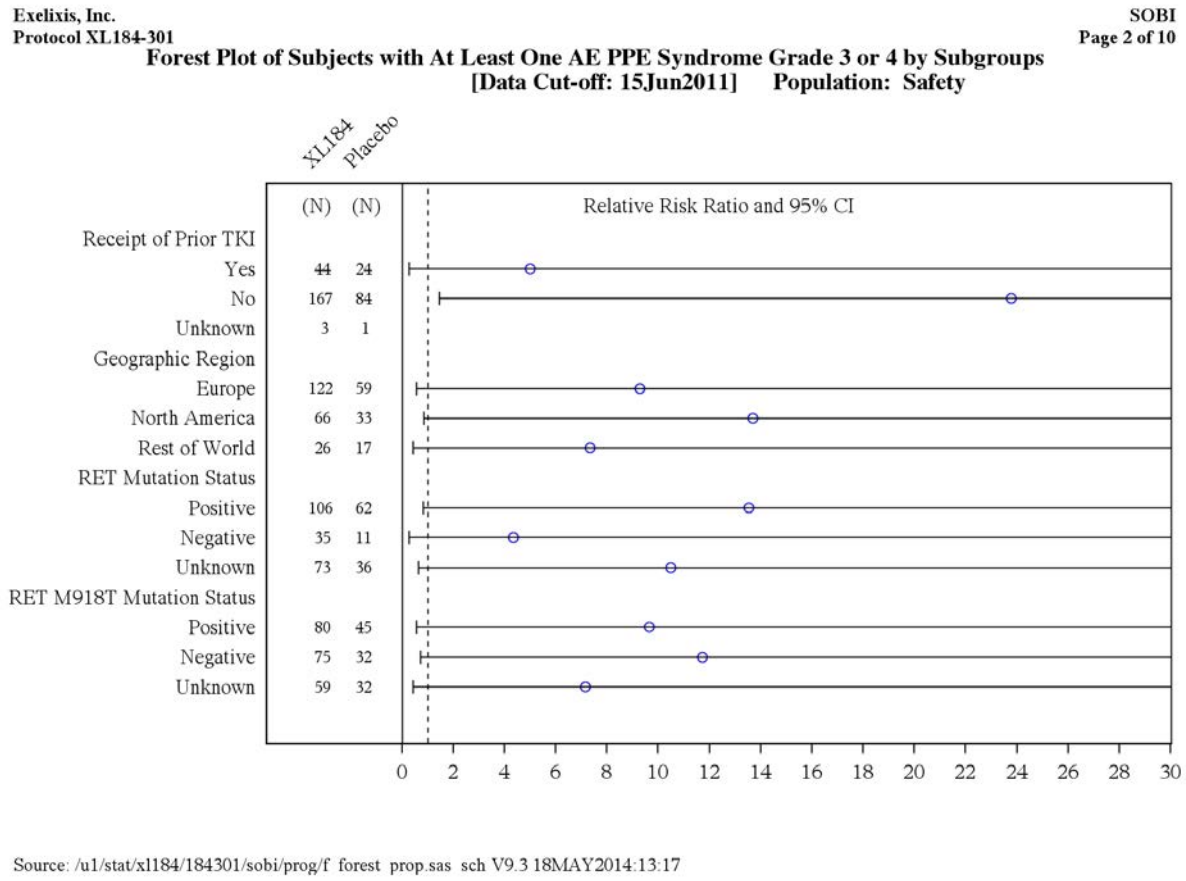


Abbildung 4-331: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f19_forest_prop_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

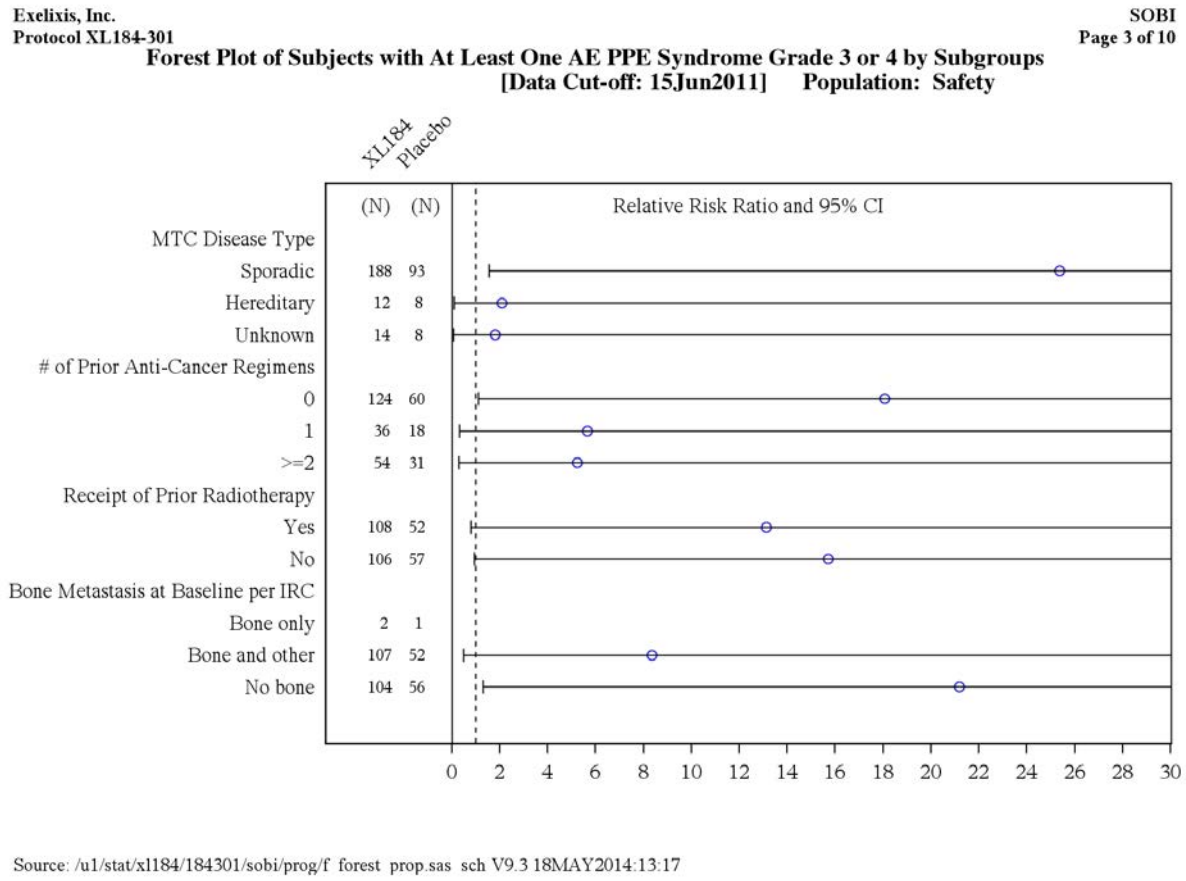


Abbildung 4-332: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f19_forest_prop_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

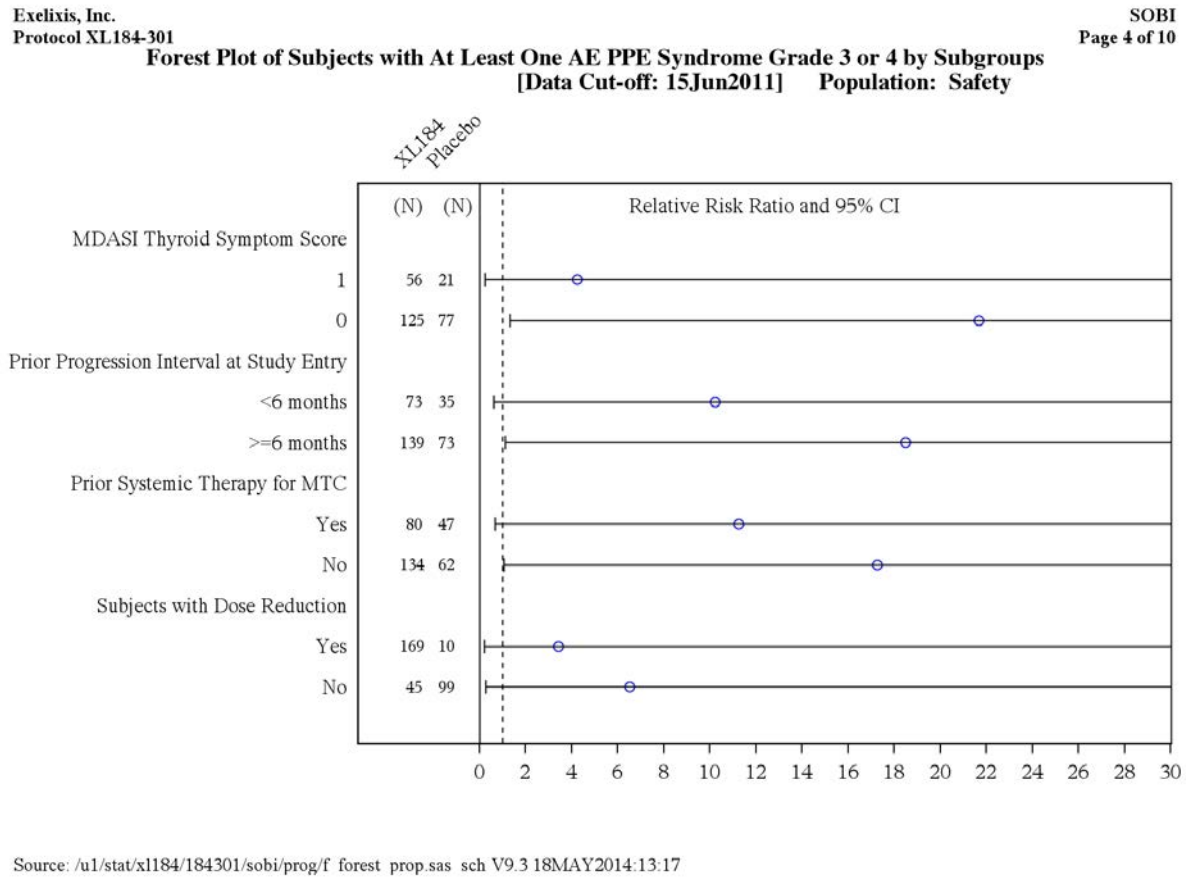


Abbildung 4-333: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f19_forest_prop_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

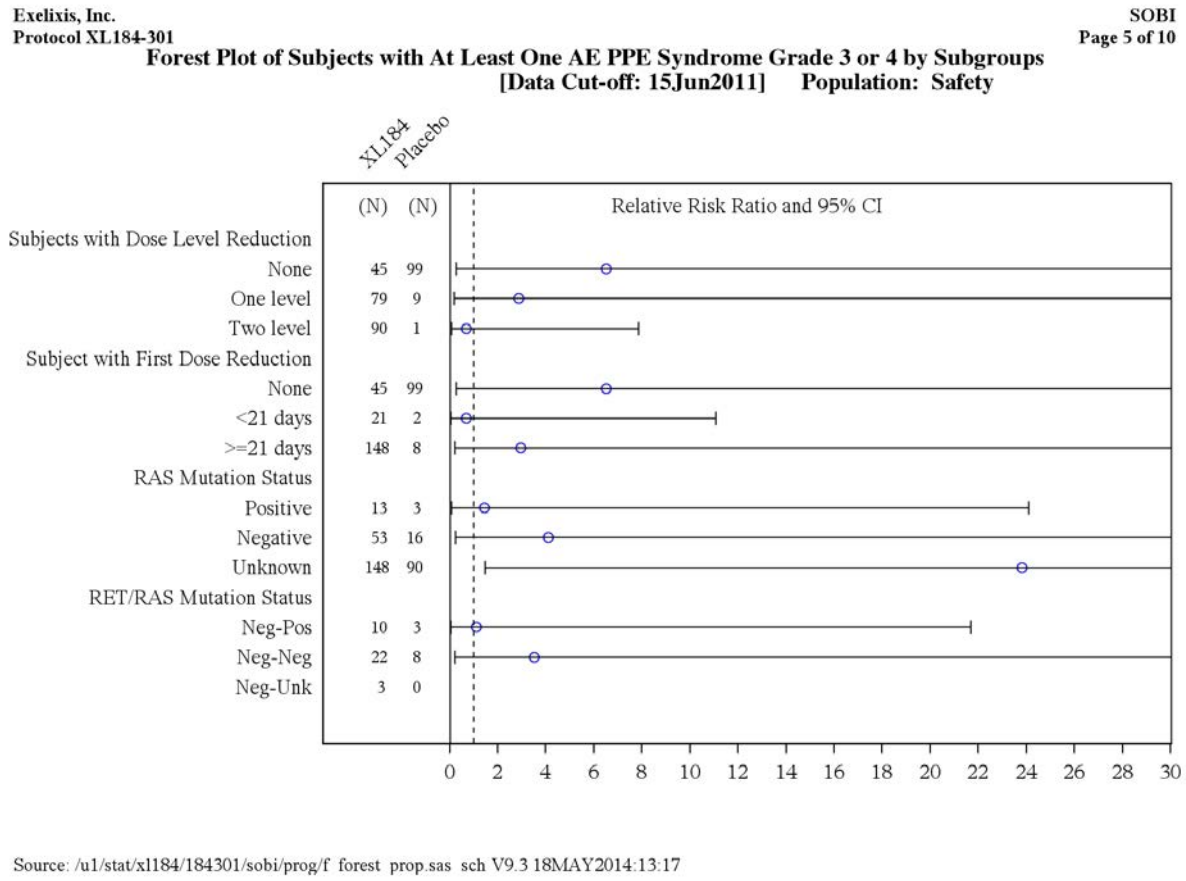


Abbildung 4-334: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f19_forest_prop_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-374: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	27 (12,6%)	109	0 (0,0%)	32,12 (1,94; 531,81) 0,952	28,14 (1,73; 456,97) NE	0,13 (0,08; 0,17) 0,0001	0,0001 0,0001	
Altersgruppe 1									
									NE
≤ 65	167	22 (13,2%)	85	0 (0,0%)	26,44 (1,58; 441,48) 0,934	23,04 (1,41; 375,18) NE	0,13 (0,08; 0,18) 0,0005	0,0005	
≥ 66	47	5 (10,6%)	24	0 (0,0%)	6,34 (0,34; 119,64) 0,952	5,73 (0,33; 99,48) NE	0,11 (0,02; 0,19) 0,0999	0,0975	
Altersgruppe 2									
									NE
<45	51	6 (11,8%)	32	0 (0,0%)	9,29 (0,51; 170,70) 0,9435	8,25 (0,48; 141,65) NE	0,12 (0,03; 0,21) 0,0453	0,044	
45 - 65	116	16 (13,8%)	53	0 (0,0%)	17,57 (1,03; 298,57) 0,9459	15,23 (0,93; 249,20) NE	0,14 (0,08; 0,20) 0,0046	0,0045	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	5 (10,6%)	24	0 (0,0%)	6,34 (0,34; 119,64) 0,952	5,73 (0,33; 99,48) NE	0,11 (0,02; 0,19) 0,0999	0,0975	
Geschlecht									
									NE
Frauen	65	8 (12,3%)	40	0 (0,0%)	11,97 (0,67; 213,38) 0,9573	10,56 (0,63; 178,14) NE	0,12 (0,04; 0,20) 0,0216	0,021	
Männer	149	19 (12,8%)	69	0 (0,0%)	20,77 (1,24; 349,21) 0,9407	18,20 (1,11; 297,13) NE	0,13 (0,07; 0,18) 0,002	0,0019	
Ethnie									
									NE
Nicht kaukasisch	22	4 (18,2%)	11	0 (0,0%)	5,59 (0,27; 113,84) 0,9577	4,70 (0,28; 80,14) NE	0,18 (0,02; 0,34) 0,1374	0,1314	
Kaukasisch	192	23 (12,0%)	98	0 (0,0%)	27,31 (1,64; 454,63) 0,9557	24,11 (1,48; 392,77) NE	0,12 (0,07; 0,17) 0,0004	0,0004	
ECOG PS									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	13 (10,7%)	55	0 (0,0%)	13,81 (0,81; 236,66) 0,9512	12,39 (0,75; 204,80) NE	0,11 (0,05; 0,16) 0,0118	0,0115	
≥1	93	14 (15,1%)	54	0 (0,0%)	19,88 (1,16; 340,33) 0,9448	16,97 (1,03; 278,89) NE	0,15 (0,08; 0,22) 0,0028	0,0027	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									NE
Ja	44	4 (9,1%)	24	0 (0,0%)	5,44 (0,28; 105,54) 0,956	5,00 (0,28; 89,12) NE	0,09 (0,01; 0,18) 0,1307	0,1279	
Nein	167	23 (13,8%)	84	0 (0,0%)	27,48 (1,65; 458,33) 0,9328	23,78 (1,46; 386,76) NE	0,14 (0,09; 0,19) 0,0004	0,0004	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									NE
Europa	122	9 (7,4%)	59	0 (0,0%)	9,96 (0,57; 174,11) 0,9583	9,27 (0,55; 156,59) NE	0,07 (0,03; 0,12) 0,0328	0,0323	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	13 (19,7%)	33	0 (0,0%)	16,91 (0,97; 293,89) 0,9499	13,70 (0,84; 223,60) NE	0,20 (0,10; 0,29) 0,0065	0,0062	
Restliche Welt	26	5 (19,2%)	17	0 (0,0%)	8,95 (0,46; 173,31) 0,9479	7,33 (0,43; 124,64) NE	0,19 (0,04; 0,34) 0,0573	0,0544	
RET-Mutationsstatus									
									NE
Positiv	106	11 (10,4%)	62	0 (0,0%)	15,05 (0,87; 260,05) 0,9508	13,54 (0,81; 225,89) NE	0,10 (0,05; 0,16) 0,0089	0,0087	
Negativ	35	6 (17,1%)	11	0 (0,0%)	5,07 (0,26; 97,41) 0,9568	4,33 (0,26; 71,35) NE	0,17 (0,05; 0,30) 0,1453	0,1409	
Unbekannt	73	10 (13,7%)	36	0 (0,0%)	12,07 (0,69; 212,06) 0,956	10,50 (0,63; 174,31) NE	0,14 (0,06; 0,22) 0,0204	0,0198	
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	8 (10,0%)	45	0 (0,0%)	10,67 (0,60; 189,33) 0,9372	9,65 (0,57; 163,45) NE	0,10 (0,03; 0,17) 0,029	0,0283	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	13 (17,3%)	32	0 (0,0%)	14,04 (0,81; 243,77) 0,9527	11,72 (0,72; 191,44) NE	0,17 (0,09; 0,26) 0,0124	0,012	
Unbekannt	59	6 (10,2%)	32	0 (0,0%)	7,90 (0,43; 144,86) 0,9463	7,15 (0,42; 122,98) NE	0,10 (0,02; 0,18) 0,0634	0,062	
MTC-Form									
									NE
Sporadisch	188	25 (13,3%)	93	0 (0,0%)	29,17 (1,76; 484,61) 0,9544	25,37 (1,56; 412,10) NE	0,13 (0,08; 0,18) 0,0002	0,0002	
Hereditär	12	1 (8,3%)	8	0 (0,0%)	2,22 (0,08; 61,40) 0,9469	2,08 (0,09; 45,45) NE	0,08 (-0,07; 0,24) 0,4142	0,4022	
Unbekannt	14	1 (7,1%)	8	0 (0,0%)	1,89 (0,07; 51,92) 0,9497	1,80 (0,08; 39,64) NE	0,07 (-0,06; 0,21) 0,4497	0,4391	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									NE
0	124	18 (14,5%)	60	0 (0,0%)	21,02 (1,24; 354,99) 0,9414	18,06 (1,11; 294,64) NE	0,15 (0,08; 0,21) 0,0019	0,0019	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	5 (13,9%)	18	0 (0,0%)	6,46 (0,34; 123,61) 0,9525	5,65 (0,33; 96,85) NE	0,14 (0,03; 0,25) 0,1001	0,0969	
≥2	54	4 (7,4%)	31	0 (0,0%)	5,61 (0,29; 107,84) 0,9551	5,24 (0,29; 94,13) NE	0,07 (0,00; 0,14) 0,1228	0,1206	
Vorausgehende Radiotherapie									
									NE
Ja	108	13 (12,0%)	52	0 (0,0%)	14,84 (0,86; 254,73) 0,9502	13,13 (0,80; 216,65) NE	0,12 (0,06; 0,18) 0,0093	0,0091	
Nein	106	14 (13,2%)	57	0 (0,0%)	18,03 (1,05; 308,04) 0,9462	15,72 (0,95; 258,77) NE	0,13 (0,07; 0,20) 0,0042	0,0041	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									NE
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	8 (7,5%)	52	0 (0,0%)	8,97 (0,51; 158,47) 0,9403	8,34 (0,49; 141,82) NE	0,07 (0,02; 0,12) 0,0437	0,043	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	19 (18,3%)	56	0 (0,0%)	25,77 (1,53; 435,48) 0,9377	21,17 (1,30; 344,19) NE	0,18 (0,11; 0,26) 0,0007	0,0007	
MDASI-THY- Symptomscores									
									NE
Hoch	56	5 (8,9%)	21	0 (0,0%)	4,59 (0,24; 86,73) 0,9573	4,25 (0,24; 73,61) NE	0,09 (0,01; 0,16) 0,1595	0,1568	
Niedrig	125	17 (13,6%)	77	0 (0,0%)	25,00 (1,48; 422,03) 0,9379	21,67 (1,32; 355,20) NE	0,14 (0,08; 0,20) 0,0007	0,0007	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									NE
<6 Monate	73	10 (13,7%)	35	0 (0,0%)	11,74 (0,67; 206,36) 0,9564	10,22 (0,62; 169,51) NE	0,14 (0,06; 0,22) 0,0221	0,0215	
≥ 6 Monate	139	17 (12,2%)	73	0 (0,0%)	21,00 (1,24; 354,42) 0,9412	18,50 (1,13; 303,31) NE	0,12 (0,07; 0,18) 0,0019	0,0018	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	9 (11,3%)	47	0 (0,0%)	12,62 (0,72; 222,04) 0,9554	11,26 (0,67; 189,14) NE	0,11 (0,04; 0,18) 0,0175	0,0171	
Nein	134	18 (13,4%)	62	0 (0,0%)	19,85 (1,18; 334,95) 0,9423	17,27 (1,06; 281,98) NE	0,13 (0,08; 0,19) 0,0025	0,0025	
RAS Mutationsstatus									
									NE
Positiv	13	2 (15,4%)	3	0 (0,0%)	1,52 (0,06; 39,78) 0,9669	1,43 (0,08; 24,10) NE	0,15 (-0,04; 0,35) 0,4819	0,4677	
Negativ	53	6 (11,3%)	16	0 (0,0%)	4,52 (0,24; 84,61) 0,9572	4,09 (0,24; 68,96) NE	0,11 (0,03; 0,20) 0,162	0,159	
Unbekannt	148	19 (12,8%)	90	0 (0,0%)	27,25 (1,62; 457,22) 0,9346	23,82 (1,46; 389,73) NE	0,13 (0,07; 0,18) 0,0004	0,0004	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	1 (10,0%)	3	0 (0,0%)	1,11 (0,04; 34,03) 0,9609	1,09 (0,05; 21,67) NE	0,10 (-0,09; 0,29) 0,5839	0,5686	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	4 (18,2%)	8	0 (0,0%)	4,14 (0,20; 85,80) 0,9626	3,52 (0,21; 58,98) NE	0,18 (0,02; 0,34) 0,2028	0,1951	
Neg-Unb	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ppe.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

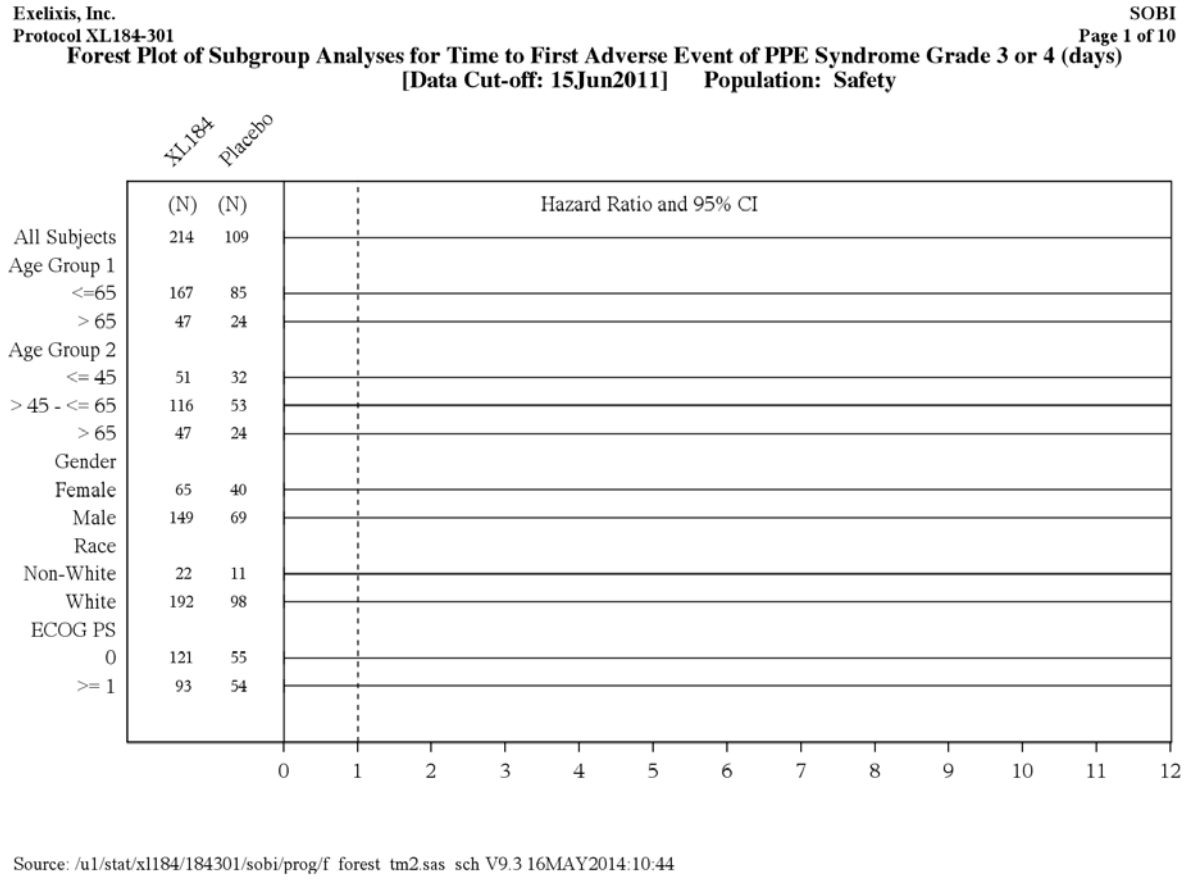


Abbildung 4-335: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f39_forest_f34ppe

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

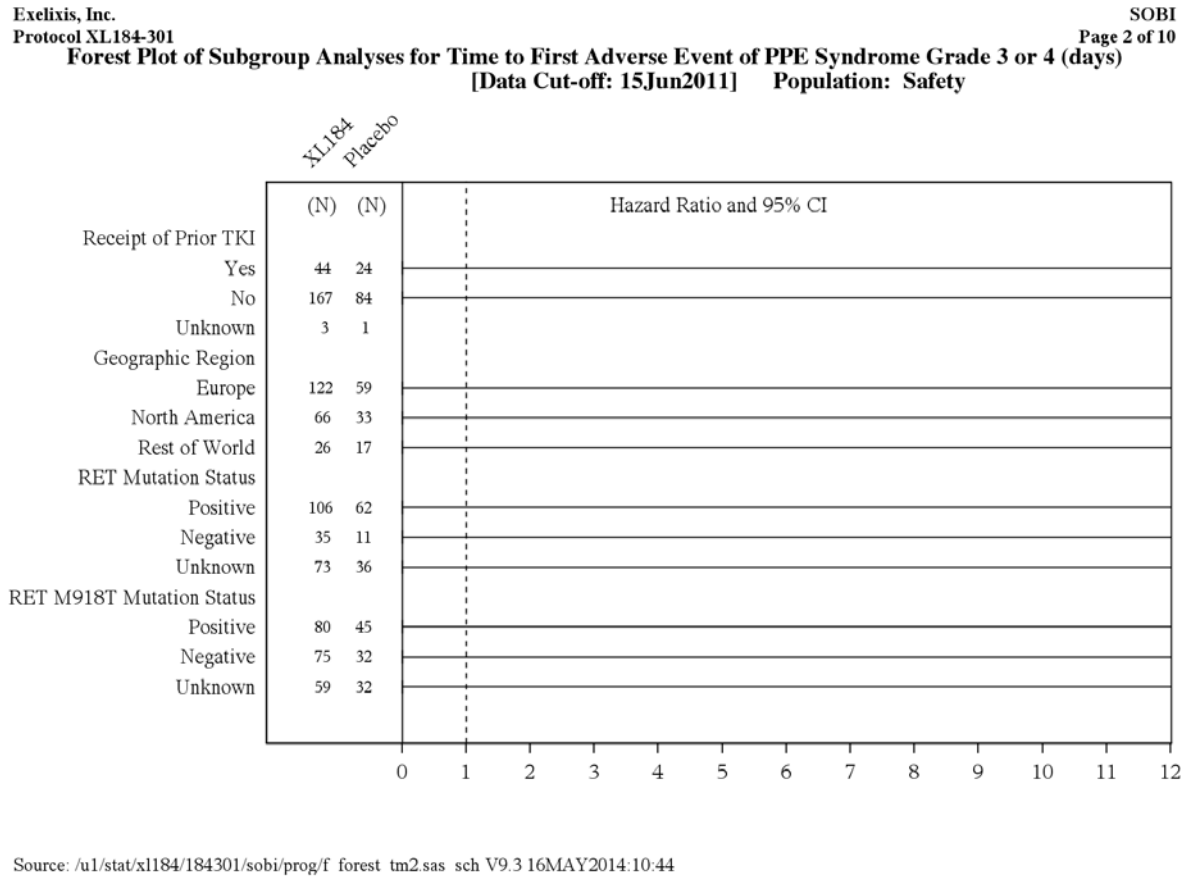


Abbildung 4-336: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f39_forest_f34ppe

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt. RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

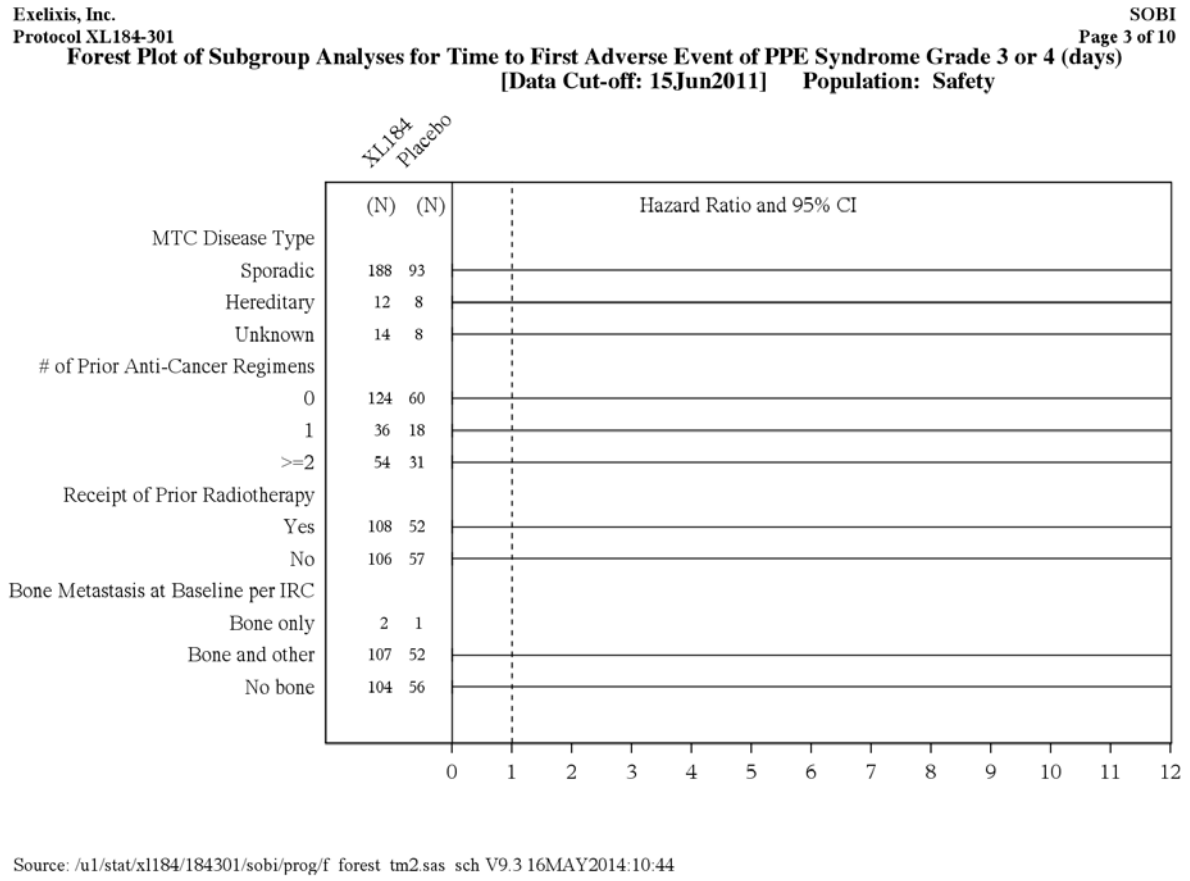


Abbildung 4-337: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f39_forest_f34ppe

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

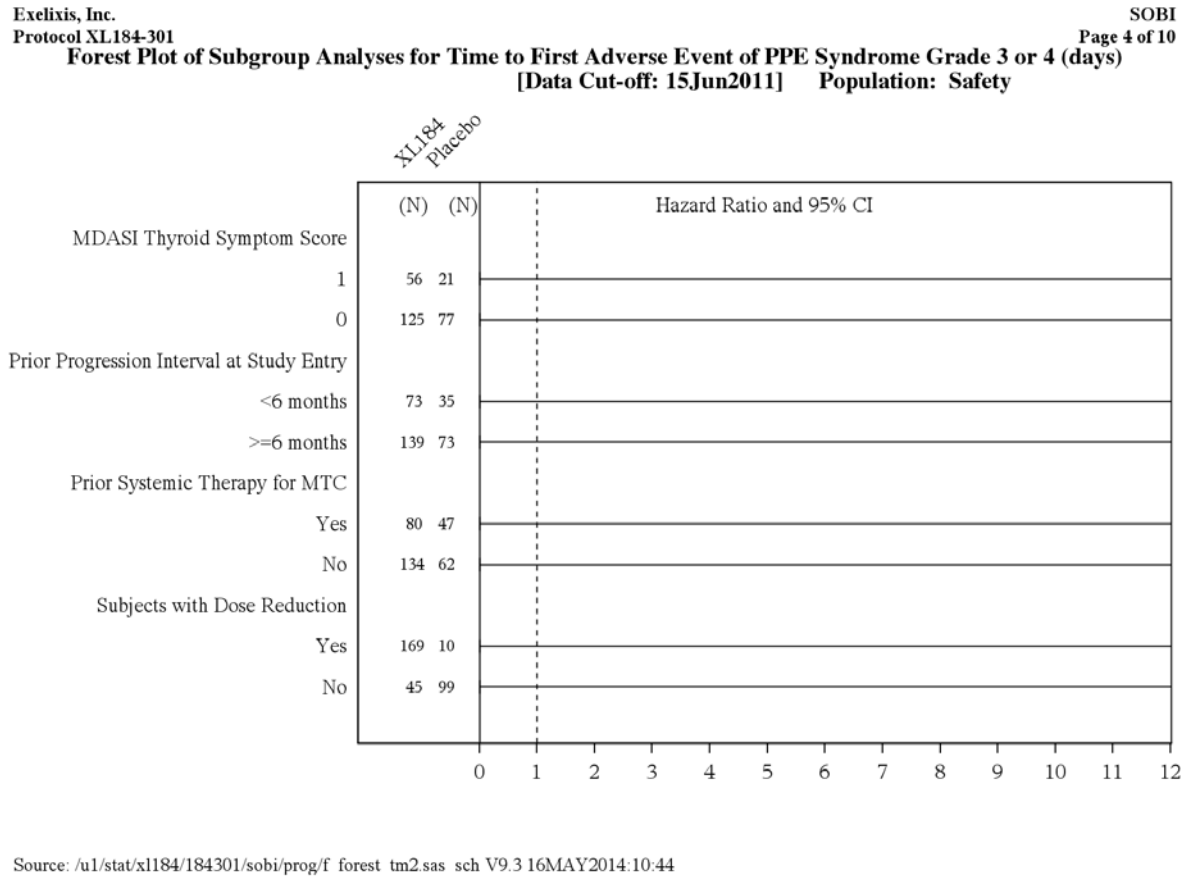


Abbildung 4-338: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom
Quelle: f39_forest_f34ppe
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

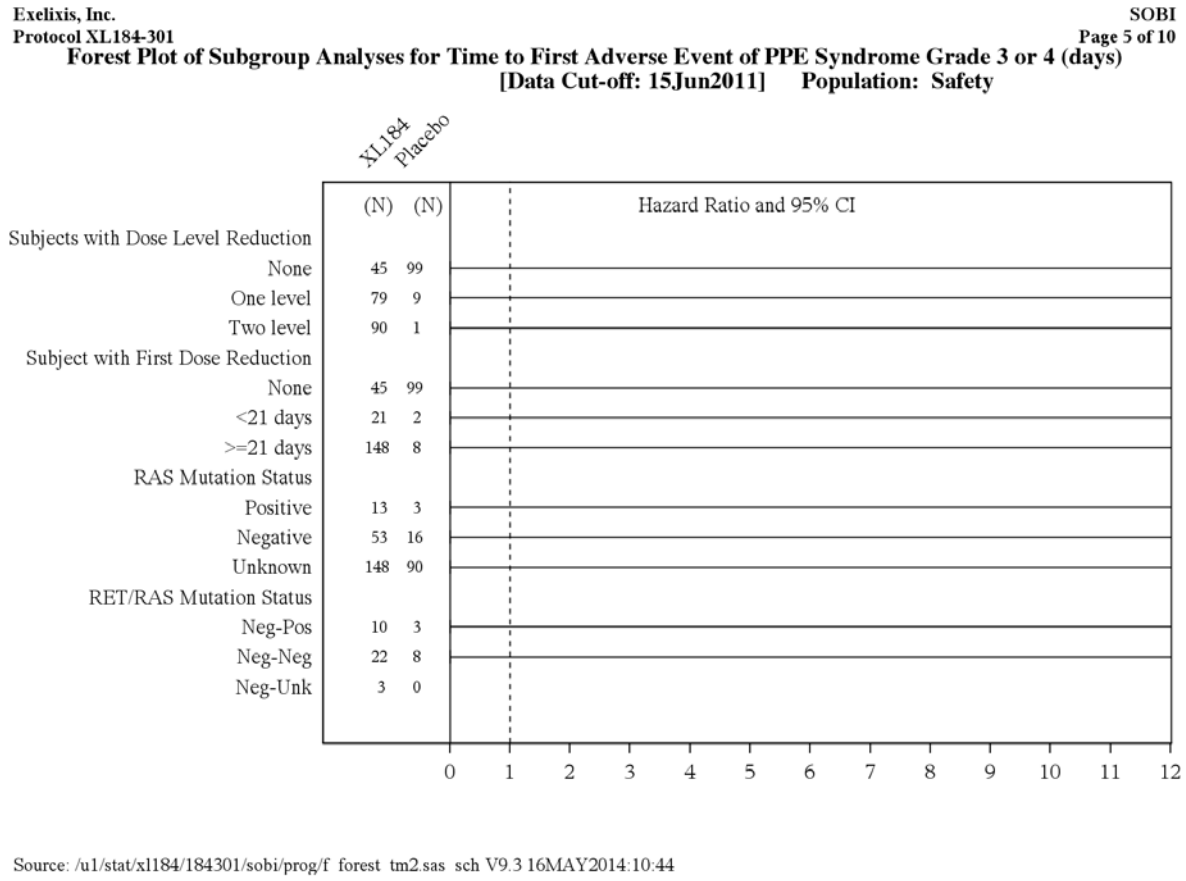


Abbildung 4-339: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

Quelle: f39_forest_f34ppe

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-375: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - PPE-Syndrom

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	22(13,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0008	176E5(0,00;)	1,000
> 65	47	5(10,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1031	179E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	6(11,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0598	192E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	16(13,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0065	167E5(0,00;)	
> 65	47	5(10,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1031	179E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	8(12,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0284	195E5(0,00;)	1,000
Männer	149	19(12,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0024	171E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	4(18,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1432	492E5(0,00;)	1,000
Kaukasisch	192	23(12,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0006	176E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	13(10,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0122	17E6(0,00;)	1,000
≥1	93	14(15,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0053	186E5(0,00;)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	4(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1461	179E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	23(13,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0006	176E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	9(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0419	166E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	13(19,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0083	181E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	5(19,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0738	552E5(0,00;)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	11(10,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0103	194E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	6(17,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1895	134E5(0,00;)	
Unbekannt	73	10(13,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0281	17E6(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	8(10,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0332	187E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	13(17,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0159	163E5(0,00;)	
Unbekannt	59	6(10,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0790	178E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	25(13,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0004	176E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4142	569E5(0,00;)	
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5637	142E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	18(14,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0032	17E6(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	5(13,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0997	182E5(0,00;)	
≥2	54	4(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1466	179E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	13(12,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0123	17E6(0,00;)	1,000
Nein	106	14(13,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0058	183E5(0,00;)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	8(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0498	17E6(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	19(18,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0012	185E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	5(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1719	149E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	17(13,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0010	203E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	10(13,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0284	17E6(0,00;)	1,000
≥ 6 Monate	139	17(12,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0027	18E6(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	9(11,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0208	193E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	134	18(13,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0039	166E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	2(15,4%)	n. b.(82,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5957	111E5(0,00;)	1,000
Negativ	53	6(11,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1757	137E5(0,00;)	
Unbekannt	148	19(12,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0006	2E7(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	1(10,0%)	n. b.(82,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7237	107E5(0,00;)	1,000
Neg-Neg	22	4(18,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2215	149E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	1(33,3%)	n. b.(73,0;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_39.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

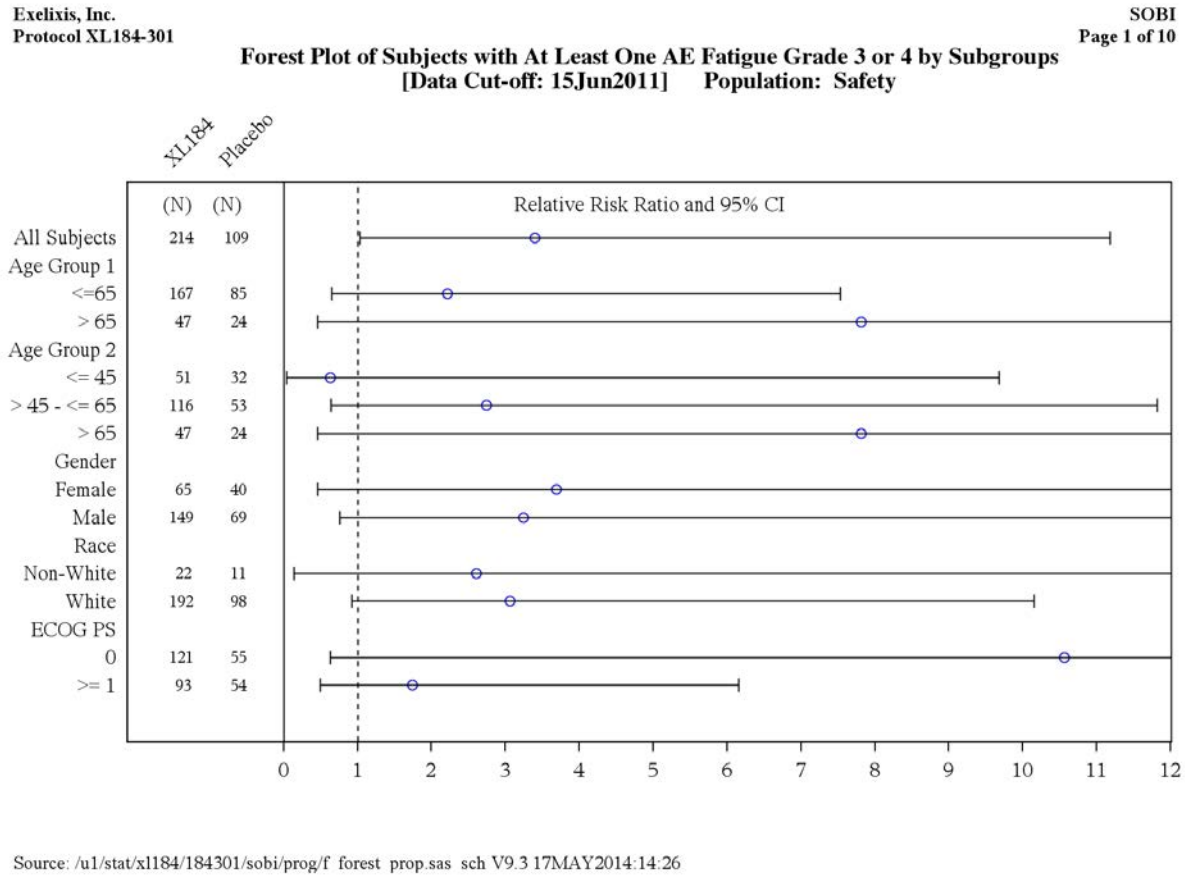


Abbildung 4-340: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f20_forest_prop_ae34fat.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

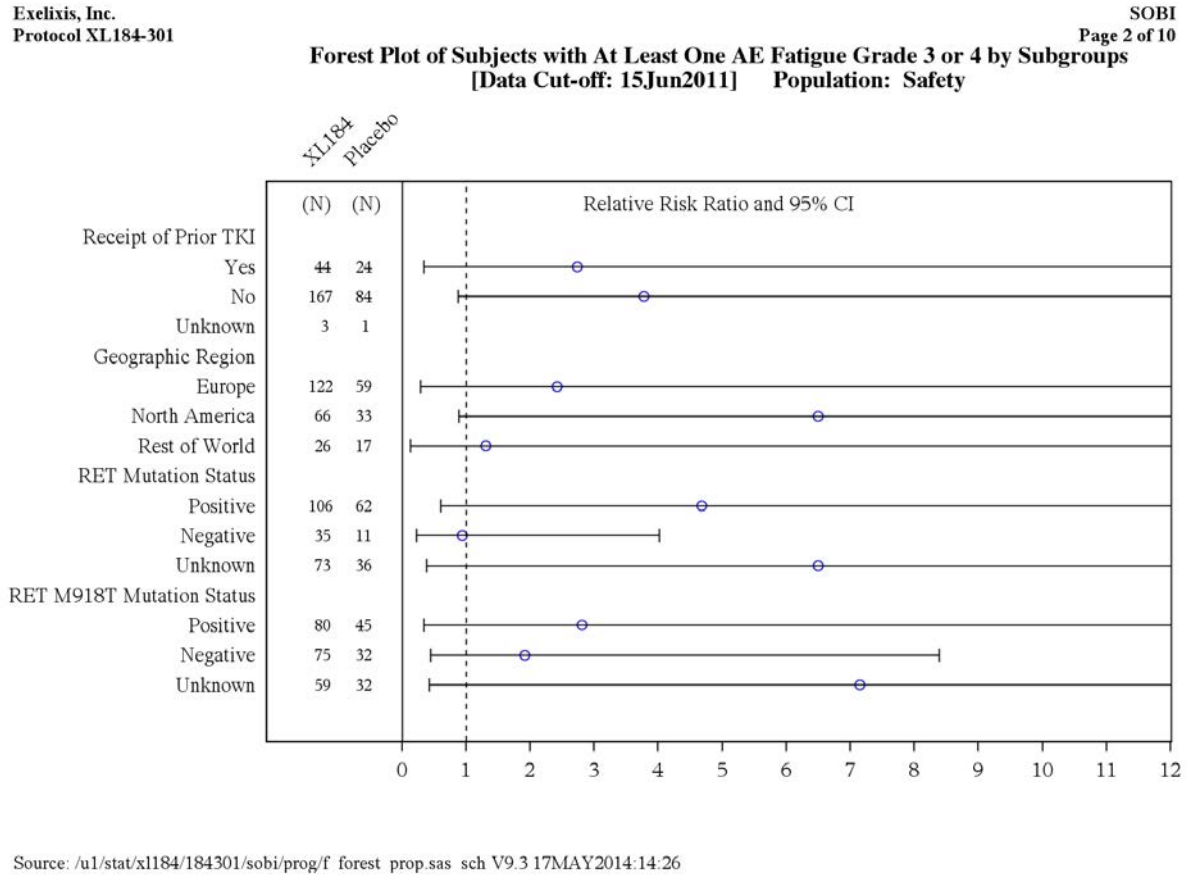


Abbildung 4-341: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f20_forest_prop_ae34fat.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

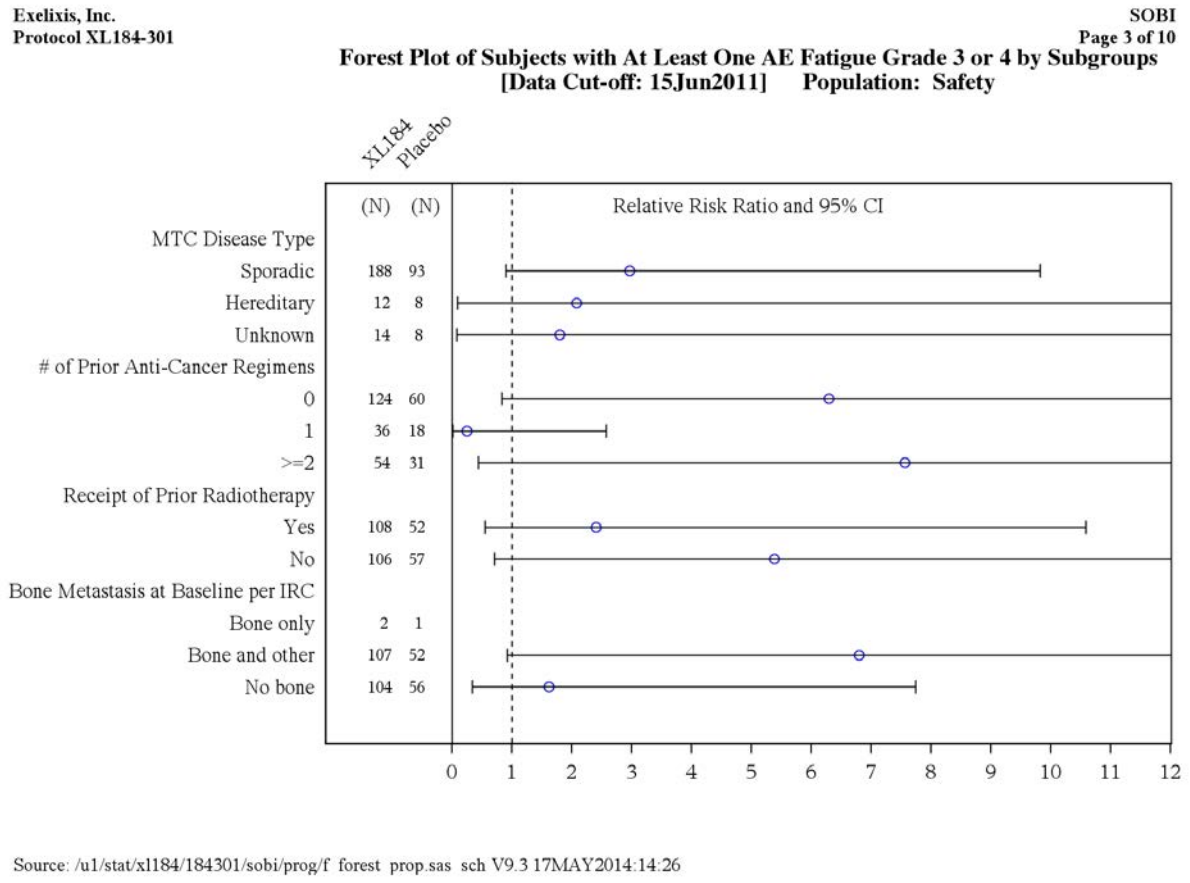


Abbildung 4-342: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f20_forest_prop_ae34fat.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

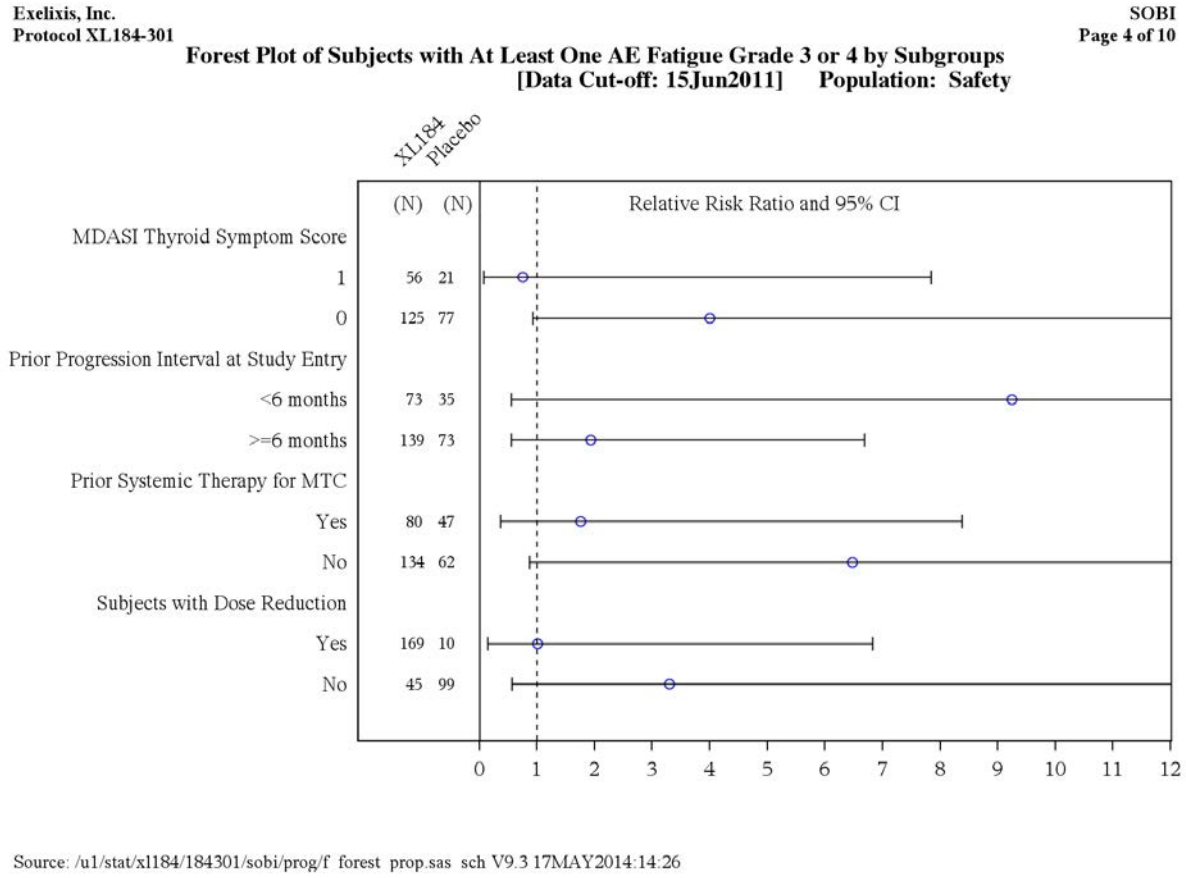


Abbildung 4-343: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f20_forest_prop_ae34fat.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

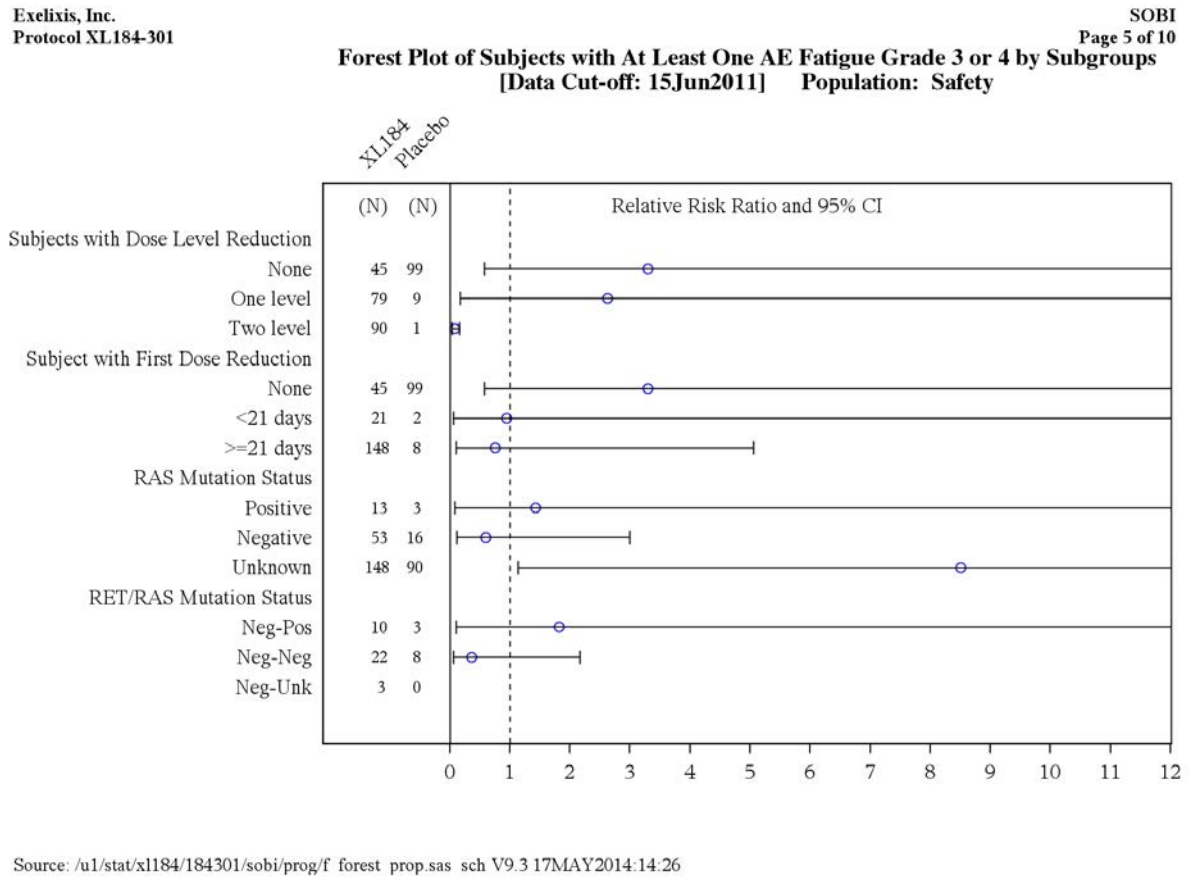


Abbildung 4-344: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f20_forest_prop_ae34fat.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-376: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Erschöpfung

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	20 (9,3%)	109	3 (2,8%)	3,64 (1,06; 12,54) 0,0404	3,40 (1,03; 11,18) 0,0443	0,07 (0,02; 0,12) 0,0296	0,0293 0,0277	
Altersgruppe 1									
									0,2026
≤ 65	167	13 (7,8%)	85	3 (3,5%)	2,31 (0,64; 8,33) 0,2018	2,21 (0,65; 7,53) 0,2067	0,04 (-0,01; 0,10) 0,1912	0,1903	
≥ 66	47	7 (14,9%)	24	0 (0,0%)	9,07 (0,50; 165,96) 0,9435	7,81 (0,46; 131,28) NE	0,15 (0,05; 0,25) 0,048	0,0464	
Altersgruppe 2									
									0,2166
≤45	51	1 (2,0%)	32	1 (3,1%)	0,62 (0,04; 10,28) 0,7386	0,63 (0,04; 9,68) 0,7385	-0,01 (-0,08; 0,06) 0,7379	0,7364	
45 - 65	116	12 (10,3%)	53	2 (3,8%)	2,94 (0,63; 13,64) 0,168	2,74 (0,64; 11,82) 0,1762	0,07 (-0,01; 0,14) 0,1517	0,1505	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	7 (14,9%)	24	0 (0,0%)	9,07 (0,50; 165,96) 0,9435	7,81 (0,46; 131,28) NE	0,15 (0,05; 0,25) 0,048	0,0464	
Geschlecht									
									0,9214
Frauen	65	6 (9,2%)	40	1 (2,5%)	3,97 (0,46; 34,23) 0,2102	3,69 (0,46; 29,56) 0,2184	0,07 (-0,02; 0,15) 0,1814	0,1794	
Männer	149	14 (9,4%)	69	2 (2,9%)	3,47 (0,77; 15,73) 0,1061	3,24 (0,76; 13,87) 0,1129	0,06 (0,00; 0,13) 0,0878	0,0871	
Ethnie									
									0,5665
Nicht kaukasisch	22	2 (9,1%)	11	0 (0,0%)	2,80 (0,12; 63,59) 0,9546	2,61 (0,14; 50,09) NE	0,09 (-0,03; 0,21) 0,3096	0,3022	
Kaukasisch	192	18 (9,4%)	98	3 (3,1%)	3,28 (0,94; 11,41) 0,0623	3,06 (0,92; 10,15) 0,067	0,06 (0,01; 0,12) 0,0501	0,0497	
ECOG PS									
									0,1043

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	11 (9,1%)	55	0 (0,0%)	11,55 (0,67; 199,65) 0,955	10,56 (0,63; 176,01) NE	0,09 (0,04; 0,14) 0,0213	0,0209	
≥1	93	9 (9,7%)	54	3 (5,6%)	1,82 (0,47; 7,04) 0,3848	1,74 (0,49; 6,16) 0,389	0,04 (-0,04; 0,13) 0,3805	0,3789	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,8157
Ja	44	5 (11,4%)	24	1 (4,2%)	2,95 (0,32; 26,83) 0,3372	2,73 (0,34; 22,02) 0,3465	0,07 (-0,05; 0,20) 0,3209	0,3173	
Nein	167	15 (9,0%)	84	2 (2,4%)	4,05 (0,90; 18,13) 0,0677	3,77 (0,88; 16,11) 0,0731	0,07 (0,01; 0,12) 0,05	0,0495	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									0,5039
Europa	122	5 (4,1%)	59	1 (1,7%)	2,48 (0,28; 21,71) 0,4123	2,42 (0,29; 20,23) 0,4153	0,02 (-0,02; 0,07) 0,3985	0,3972	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	13 (19,7%)	33	1 (3,0%)	7,85 (0,98; 62,87) 0,0523	6,50 (0,89; 47,58) 0,0653	0,17 (0,05; 0,28) 0,0256	0,0249	
Restliche Welt	26	2 (7,7%)	17	1 (5,9%)	1,33 (0,11; 15,96) 0,8204	1,31 (0,13; 13,32) 0,8208	0,02 (-0,13; 0,17) 0,8219	0,8198	
RET-Mutationsstatus									
									0,1918
Positiv	106	8 (7,5%)	62	1 (1,6%)	4,98 (0,61; 40,80) 0,1347	4,68 (0,60; 36,53) 0,1411	0,06 (0,00; 0,12) 0,1003	0,0993	
Negativ	35	6 (17,1%)	11	2 (18,2%)	0,93 (0,16; 5,45) 0,9368	0,94 (0,22; 4,02) 0,9366	-0,01 (-0,27; 0,25) 0,9375	0,9368	
Unbekannt	73	6 (8,2%)	36	0 (0,0%)	7,03 (0,39; 128,33) 0,948	6,50 (0,38; 112,29) NE	0,08 (0,02; 0,15) 0,0782	0,0768	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,4731
Positiv	80	5 (6,3%)	45	1 (2,2%)	2,93 (0,33; 25,92) 0,3331	2,81 (0,34; 23,33) 0,3381	0,04 (-0,03; 0,11) 0,3139	0,3119	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	9 (12,0%)	32	2 (6,3%)	2,05 (0,42; 10,05) 0,3782	1,92 (0,44; 8,39) 0,3861	0,06 (-0,05; 0,17) 0,3721	0,3699	
Unbekannt	59	6 (10,2%)	32	0 (0,0%)	7,90 (0,43; 144,86) 0,9463	7,15 (0,42; 122,98) NE	0,10 (0,02; 0,18) 0,0634	0,062	
MTC-Form									
									0,8149
Sporadisch	188	18 (9,6%)	93	3 (3,2%)	3,18 (0,91; 11,07) 0,0697	2,97 (0,90; 9,82) 0,0748	0,06 (0,01; 0,12) 0,0573	0,0569	
Hereditär	12	1 (8,3%)	8	0 (0,0%)	2,22 (0,08; 61,40) 0,9469	2,08 (0,09; 45,45) NE	0,08 (-0,07; 0,24) 0,4142	0,4022	
Unbekannt	14	1 (7,1%)	8	0 (0,0%)	1,89 (0,07; 51,92) 0,9497	1,80 (0,08; 39,64) NE	0,07 (-0,06; 0,21) 0,4497	0,4391	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,0094
0	124	13 (10,5%)	60	1 (1,7%)	6,91 (0,88; 54,12) 0,0657	6,29 (0,84; 46,97) 0,073	0,09 (0,03; 0,15) 0,035	0,0345	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	1 (2,8%)	18	2 (11,1%)	0,23 (0,02; 2,71) 0,242	0,25 (0,02; 2,58) 0,2441	-0,08 (-0,24; 0,07) 0,2118	0,2076	
>2	54	6 (11,1%)	31	0 (0,0%)	8,44 (0,46; 155,18) 0,9452	7,56 (0,44; 129,88) NE	0,11 (0,03; 0,19) 0,0557	0,0542	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,5263
Ja	108	10 (9,3%)	52	2 (3,8%)	2,55 (0,54; 12,09) 0,2382	2,41 (0,55; 10,59) 0,2452	0,05 (-0,02; 0,13) 0,2248	0,2234	
Nein	106	10 (9,4%)	57	1 (1,8%)	5,83 (0,73; 46,78) 0,0969	5,38 (0,71; 40,95) 0,1044	0,08 (0,01; 0,14) 0,0632	0,0623	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,2272
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	14 (13,1%)	52	1 (1,9%)	7,68 (0,98; 60,07) 0,0522	6,80 (0,92; 50,35) 0,0604	0,11 (0,04; 0,19) 0,0243	0,0239	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	6 (5,8%)	56	2 (3,6%)	1,65 (0,32; 8,47) 0,5467	1,62 (0,34; 7,74) 0,5486	0,02 (-0,04; 0,09) 0,5442	0,5429	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,1967
Hoch	56	2 (3,6%)	21	1 (4,8%)	0,74 (0,06; 8,62) 0,8105	0,75 (0,07; 7,84) 0,8102	-0,01 (-0,12; 0,09) 0,8112	0,81	
Niedrig	125	13 (10,4%)	77	2 (2,6%)	4,35 (0,95; 19,84) 0,0574	4,00 (0,93; 17,26) 0,0628	0,08 (0,01; 0,14) 0,0404	0,04	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,1424
<6 Monate	73	9 (12,3%)	35	0 (0,0%)	10,46 (0,59; 185,02) 0,9586	9,24 (0,55; 154,42) NE	0,12 (0,05; 0,20) 0,0308	0,03	
≥ 6 Monate	139	11 (7,9%)	73	3 (4,1%)	2,01 (0,54; 7,43) 0,2977	1,93 (0,55; 6,69) 0,3022	0,04 (-0,03; 0,10) 0,2904	0,2893	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,2875

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	6 (7,5%)	47	2 (4,3%)	1,82 (0,35; 9,43) 0,4732	1,76 (0,37; 8,38) 0,4762	0,03 (-0,05; 0,11) 0,4692	0,4674	
Nein	134	14 (10,4%)	62	1 (1,6%)	7,12 (0,91; 55,39) 0,0609	6,48 (0,87; 48,17) 0,068	0,09 (0,03; 0,15) 0,0309	0,0305	
RAS Mutationsstatus									
									0,0576
Positiv	13	2 (15,4%)	3	0 (0,0%)	1,52 (0,06; 39,78) 0,9669	1,43 (0,08; 24,10) NE	0,15 (-0,04; 0,35) 0,4819	0,4677	
Negativ	53	4 (7,5%)	16	2 (12,5%)	0,57 (0,09; 3,45) 0,5419	0,60 (0,12; 3,00) 0,5372	-0,05 (-0,23; 0,13) 0,5407	0,5378	
Unbekannt	148	14 (9,5%)	90	1 (1,1%)	9,30 (1,20; 71,97) 0,0327	8,51 (1,14; 63,65) 0,0369	0,08 (0,03; 0,14) 0,0103	0,0102	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,2125
Neg-Pos	10	2 (20,0%)	3	0 (0,0%)	2,06 (0,08; 54,80) 0,9633	1,82 (0,11; 30,27) NE	0,20 (-0,05; 0,45) 0,4185	0,3997	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	2 (9,1%)	8	2 (25,0%)	0,30 (0,03; 2,61) 0,275	0,36 (0,06; 2,17) 0,2667	-0,16 (-0,48; 0,16) 0,2651	0,257	
Neg-Unb	3	2 (66,7%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: 140505_Sobi_MTC_T_propsub_ae34fat_Sub.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

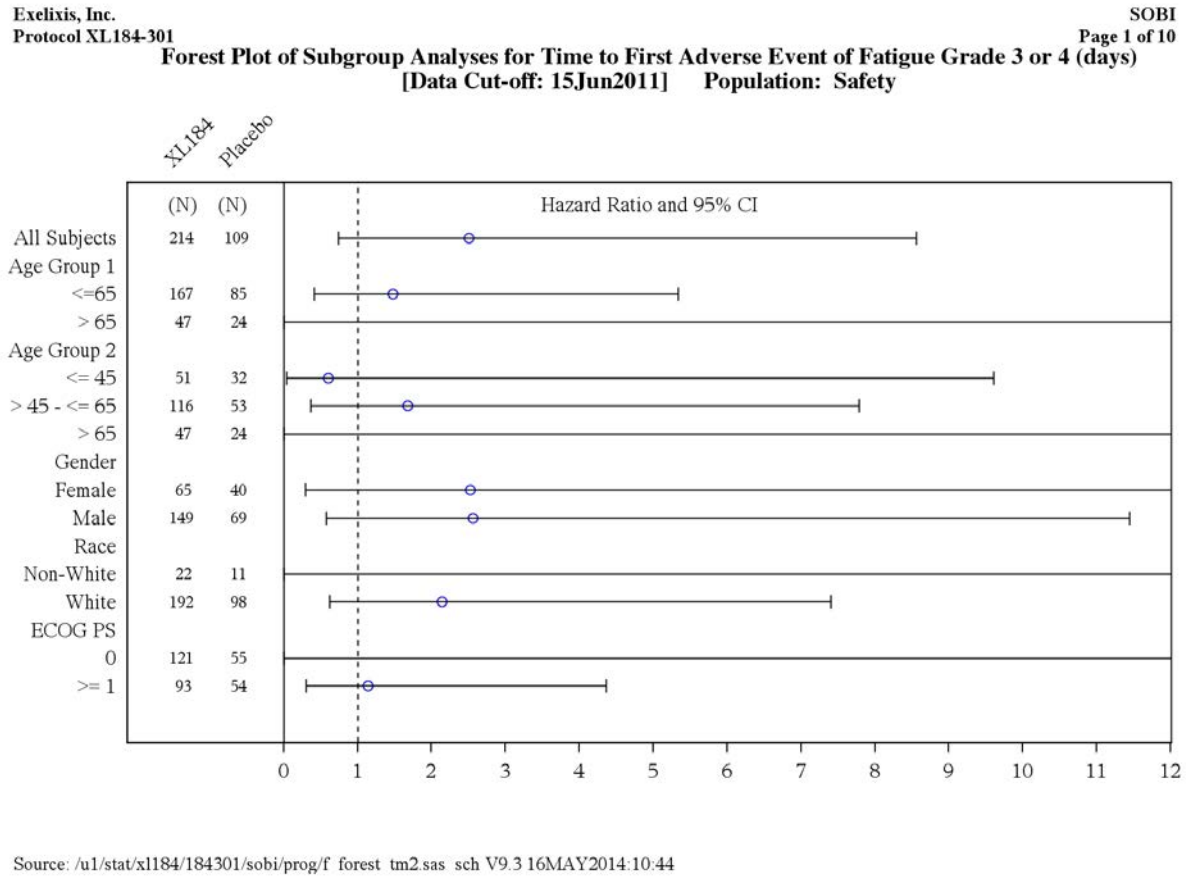


Abbildung 4-345: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f40_forest_f34fat

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

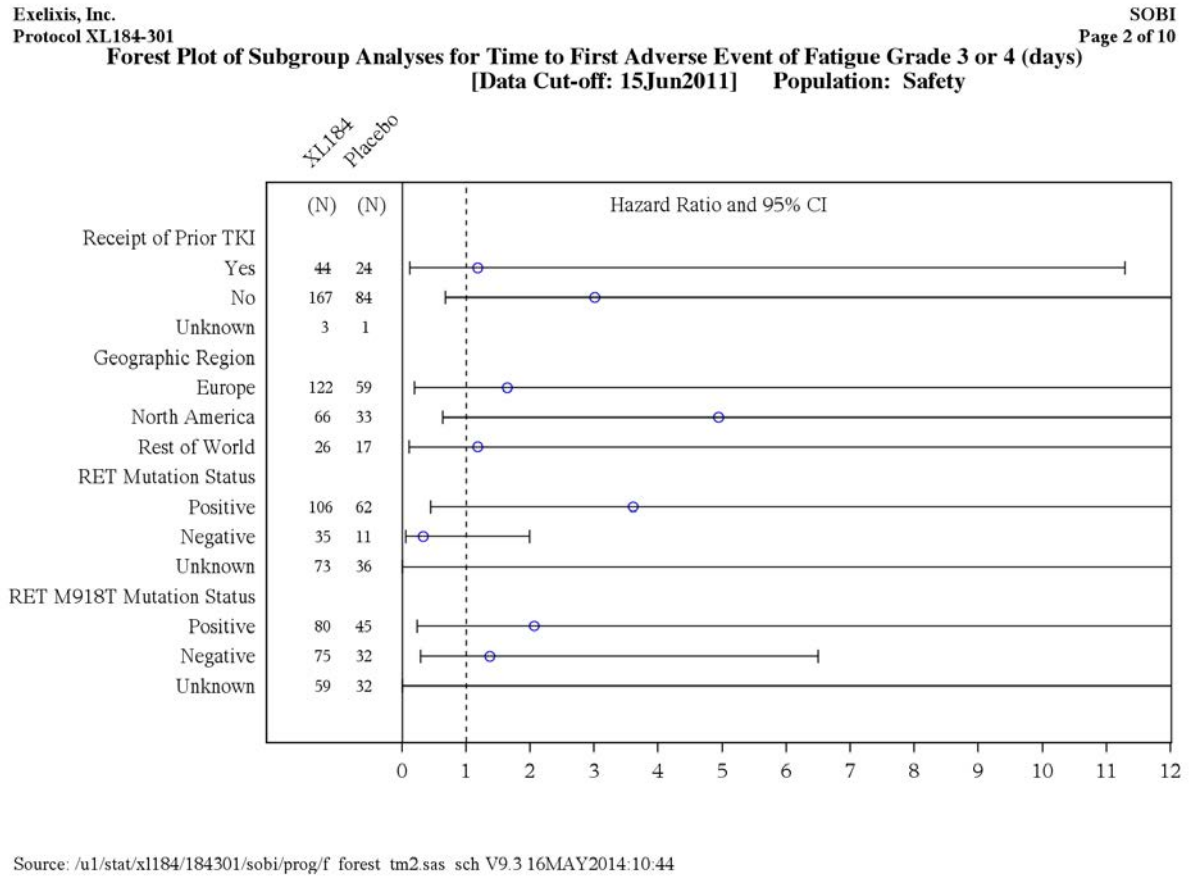


Abbildung 4-346: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f40_forest_f34fat

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

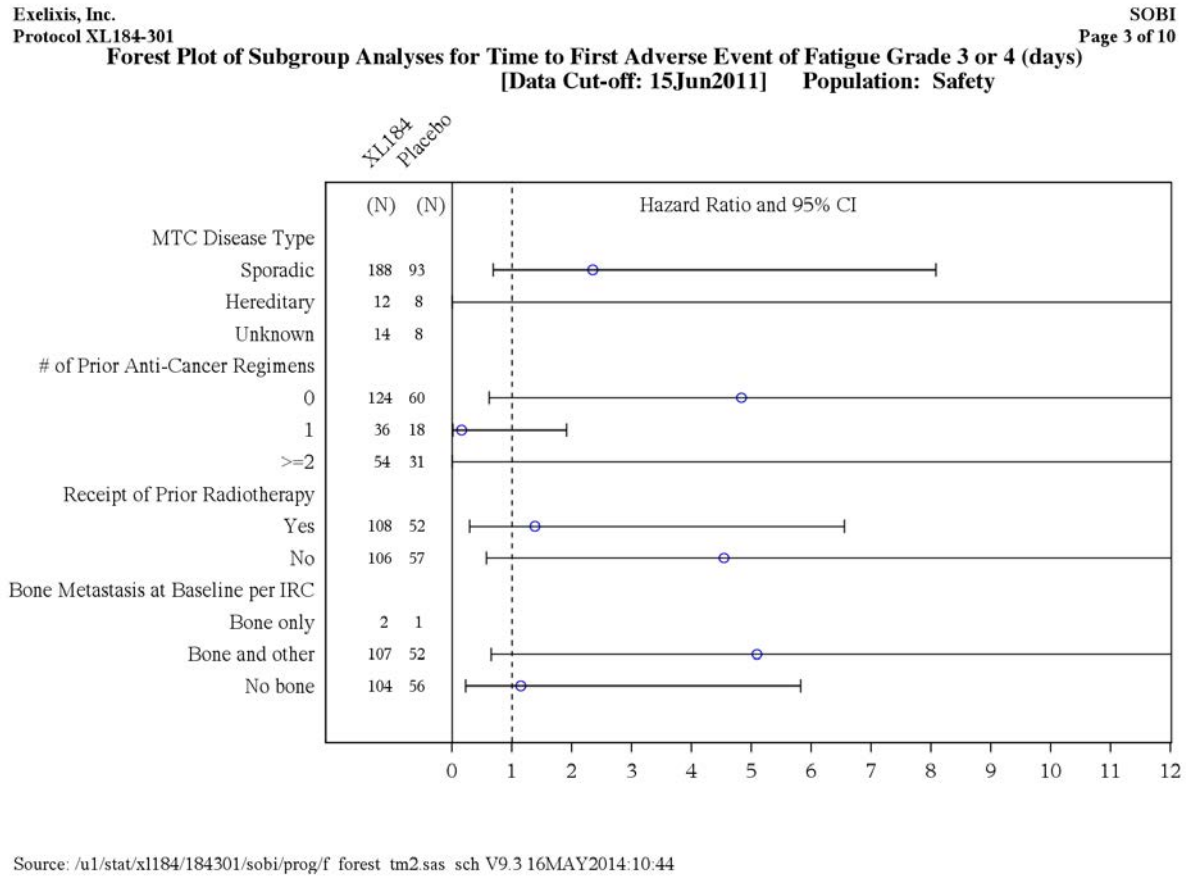


Abbildung 4-347: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f40_forest_f34fat

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

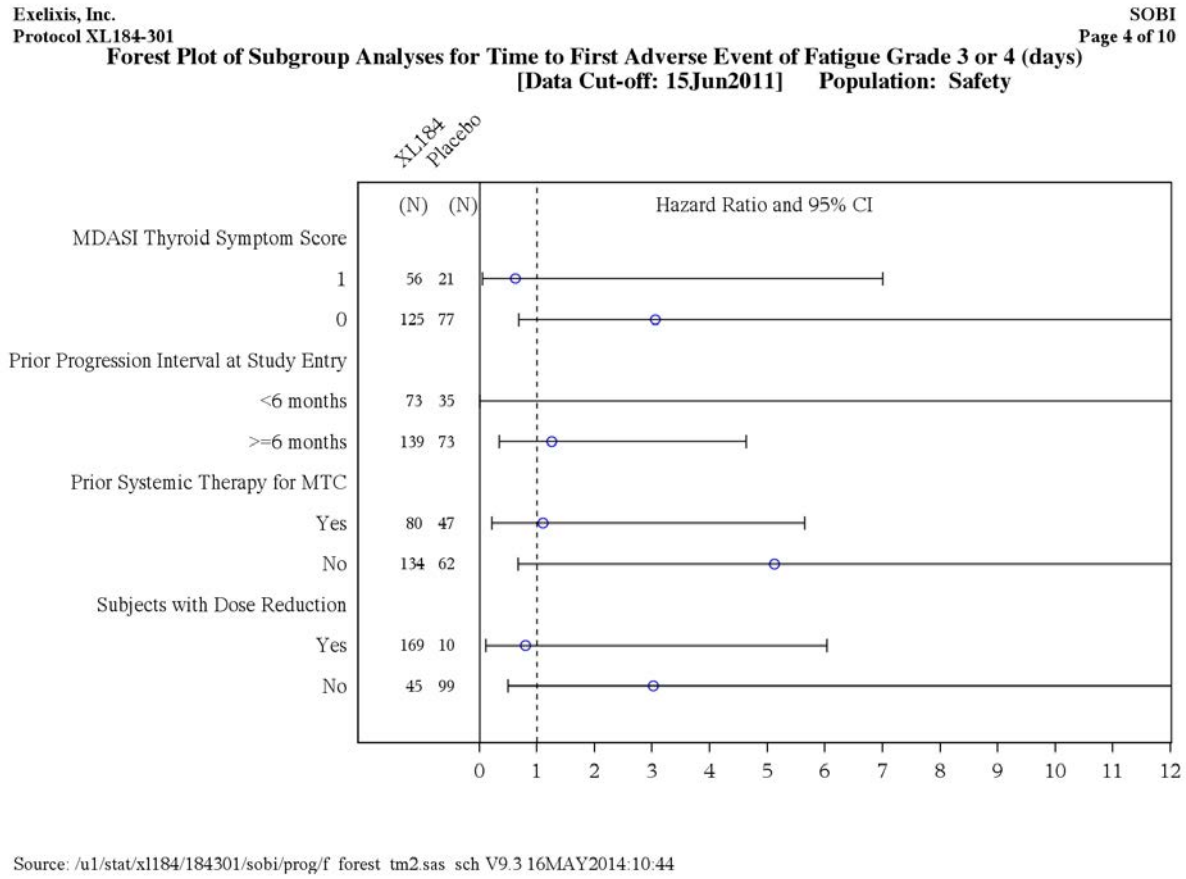


Abbildung 4-348: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f40_forest_f34fat

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

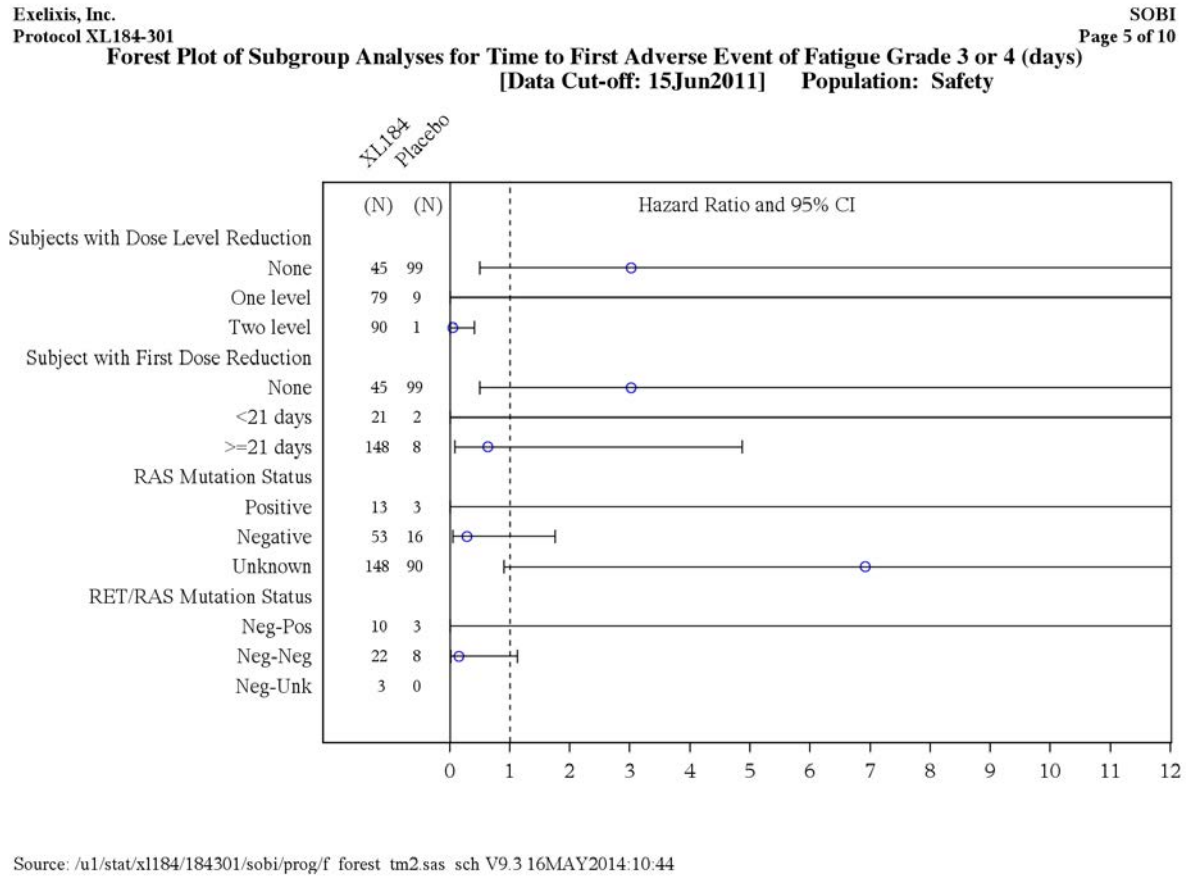


Abbildung 4-349: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung

Quelle: f40_forest_f34fat

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-377: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Erschöpfung

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	13(7,8%)	n. b.(644,0;n. b.)	85	3(3,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5483	1,48(0,41;5,34)	0,988
> 65	47	7(14,9%)	n. b.(469,0;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0767	167E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	1(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7157	0,60(0,04;9,61)	0,695
45 - 65	116	12(10,3%)	n. b.(644,0;n. b.)	53	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5036	1,68(0,36;7,79)	
> 65	47	7(14,9%)	n. b.(469,0;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0767	167E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	6(9,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	1(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3812	2,52(0,30;21,56)	0,971
Männer	149	14(9,4%)	n. b.(644,0;n. b.)	69	2(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2019	2,56(0,57;11,44)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3116	176E5(0,00;)	0,992
Kaukasisch	192	18(9,4%)	n. b.(644,0;n. b.)	98	3(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2179	2,14(0,62;7,40)	
ECOG-PS									
0	121	11(9,1%)	n. b.(644,0;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0442	158E5(0,00;)	0,988
≥1	93	9(9,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	3(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8468	1,14(0,30;4,37)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	5(11,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	1(4,2%)	n. b.(126,0;n. b.)	0,8877	1,18(0,12;11,29)	0,927

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	15(9,0%)	n. b.(644,0;n. b.)	84	2(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1266	3,01(0,68;13,33)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	5(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6503	1,64(0,19;14,40)	0,650
Nordamerika	66	13(19,7%)	n. b.(644,0;n. b.)	33	1(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0908	4,94(0,64;38,44)	
Restliche Welt	26	2(7,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	1(5,9%)	n. b.(149,0;n. b.)	0,8908	1,18(0,11;13,20)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	8(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2008	3,60(0,44;29,31)	0,451
Negativ	35	6(17,1%)	644,0(n. b.;n. b.)	11	2(18,2%)	137,5(126,0;149,0)	0,2076	0,33(0,06;1,98)	
Unbekannt	73	6(8,2%)	n. b.(469,0;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0953	168E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	5(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	1(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5055	2,07(0,23;18,25)	0,990
Negativ	75	9(12,0%)	644,0(644,0;n. b.)	32	2(6,3%)	n. b.(149,0;n. b.)	0,6925	1,37(0,29;6,50)	
Unbekannt	59	6(10,2%)	n. b.(469,0;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1180	168E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	18(9,6%)	n. b.(644,0;n. b.)	93	3(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1612	2,35(0,69;8,08)	1,000
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(286,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6171	346E5(0,00;)	
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(469,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	13(10,5%)	n. b.(644,0;n. b.)	60	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0948	4,84(0,63;37,42)	0,149

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	1(2,8%)	n. b.(286,0;n. b.)	18	2(11,1%)	n. b.(126,0;n. b.)	0,1055	0,17(0,01;1,91)	
≥2	54	6(11,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1067	167E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	10(9,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6826	1,38(0,29;6,56)	0,475
Nein	106	10(9,4%)	n. b.(644,0;n. b.)	57	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1152	4,54(0,57;35,96)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,566
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	14(13,1%)	n. b.(644,0;n. b.)	52	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0825	5,09(0,66;39,25)	
Keine Knochenmetastasen	104	6(5,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	2(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8660	1,15(0,23;5,82)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	2(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	1(4,8%)	n. b.(149,0;n. b.)	0,7020	0,63(0,06;7,00)	0,281
Niedrig	125	13(10,4%)	n. b.(644,0;n. b.)	77	2(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1267	3,06(0,68;13,80)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	9(12,3%)	n. b.(644,0;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0593	164E5(0,00;)	0,991
≥ 6 Monate	139	11(7,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7309	1,26(0,34;4,63)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	6(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	2(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9107	1,10(0,21;5,64)	0,308

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	14(10,4%)	n. b.(644,0;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0803	5,12(0,67;39,32)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	2(15,4%)	n. b.(167,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6310	124E5(0,00;)	0,147
Negativ	53	4(7,5%)	n. b.(469,0;n. b.)	16	2(12,5%)	n. b.(126,0;n. b.)	0,1503	0,28(0,05;1,76)	
Unbekannt	148	14(9,5%)	n. b.(644,0;n. b.)	90	1(1,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0312	6,91(0,90;53,18)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	2(20,0%)	n. b.(16,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5839	136E5(0,00;)	0,996
Neg-Neg	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	2(25,0%)	137,5(126,0;149,0)	0,0353	0,15(0,02;1,12)	
Neg-Unb	3	2(66,7%)	644,0(3,0;644,0)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_40.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

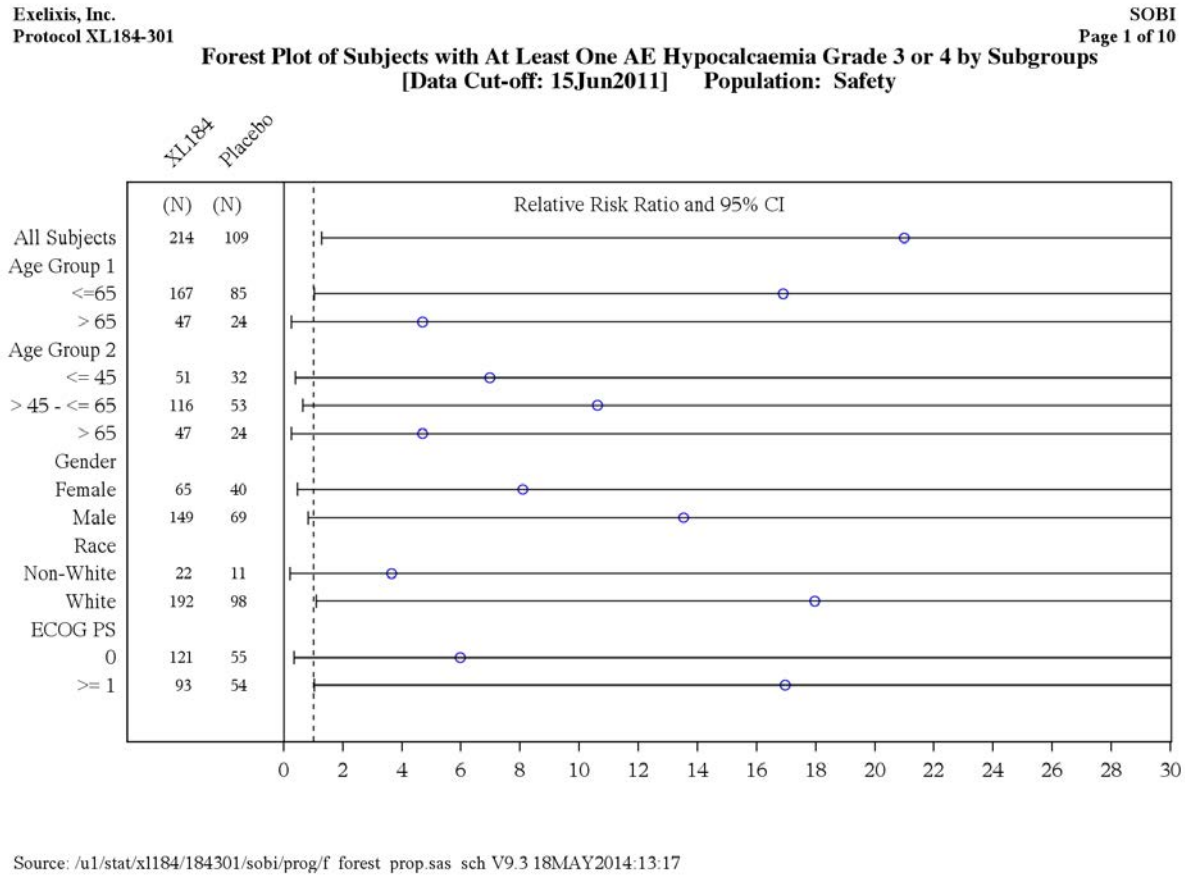


Abbildung 4-350: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f21_forest_prop_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

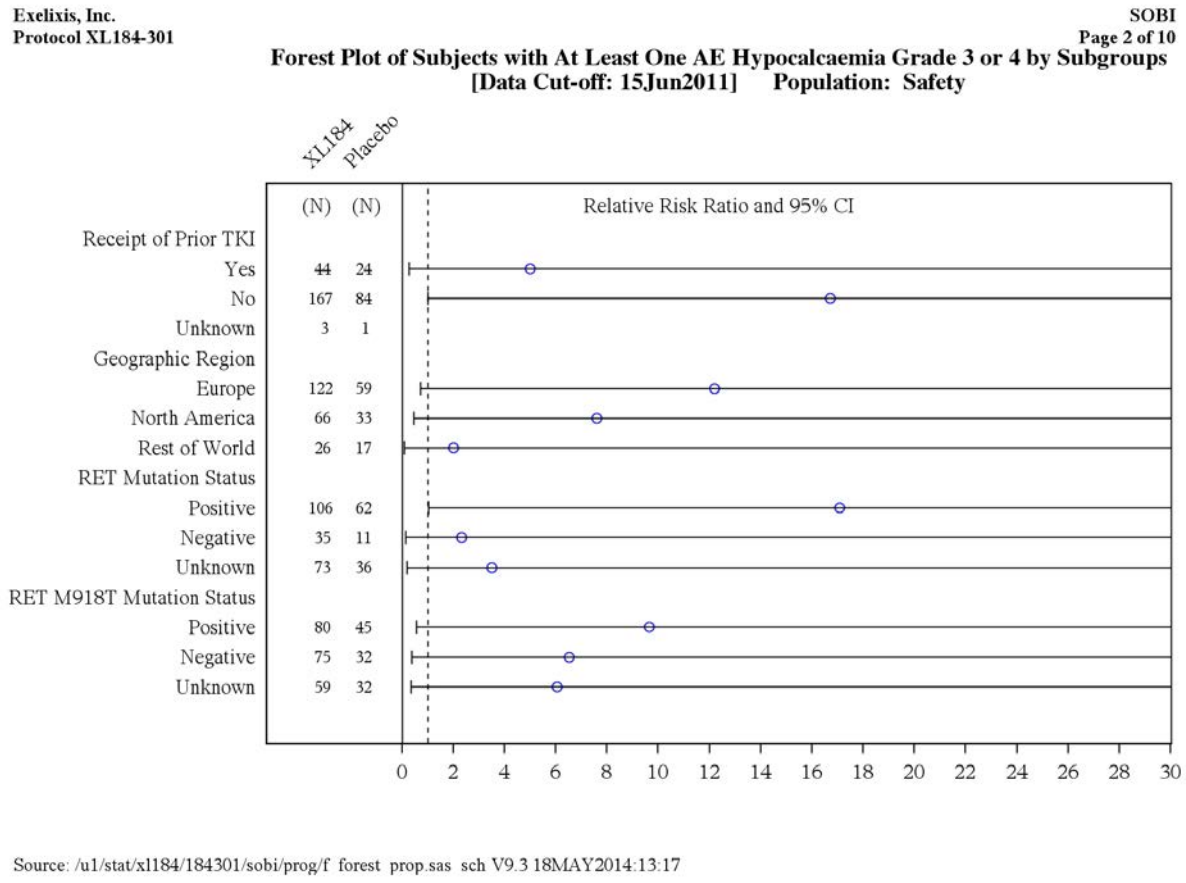


Abbildung 4-351: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f21_forest_prop_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

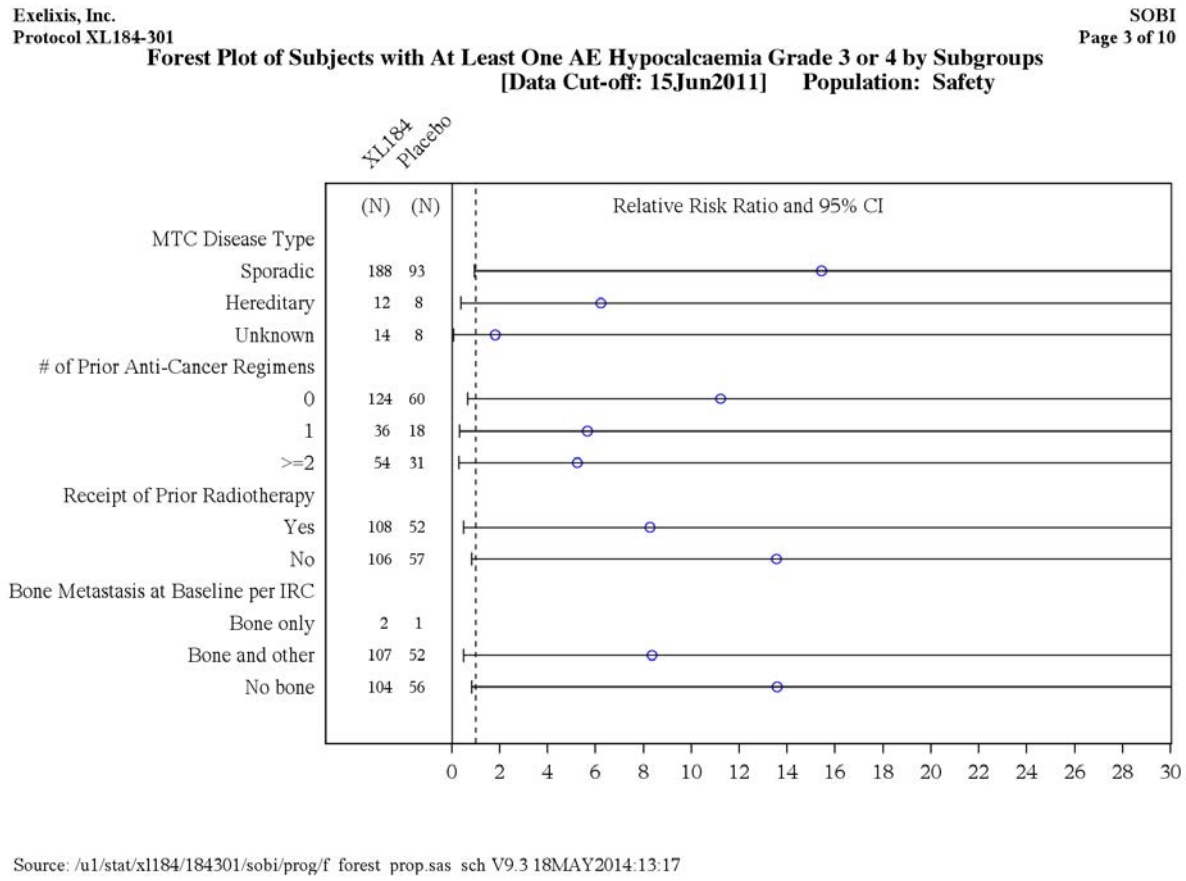


Abbildung 4-352: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f21_forest_prop_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

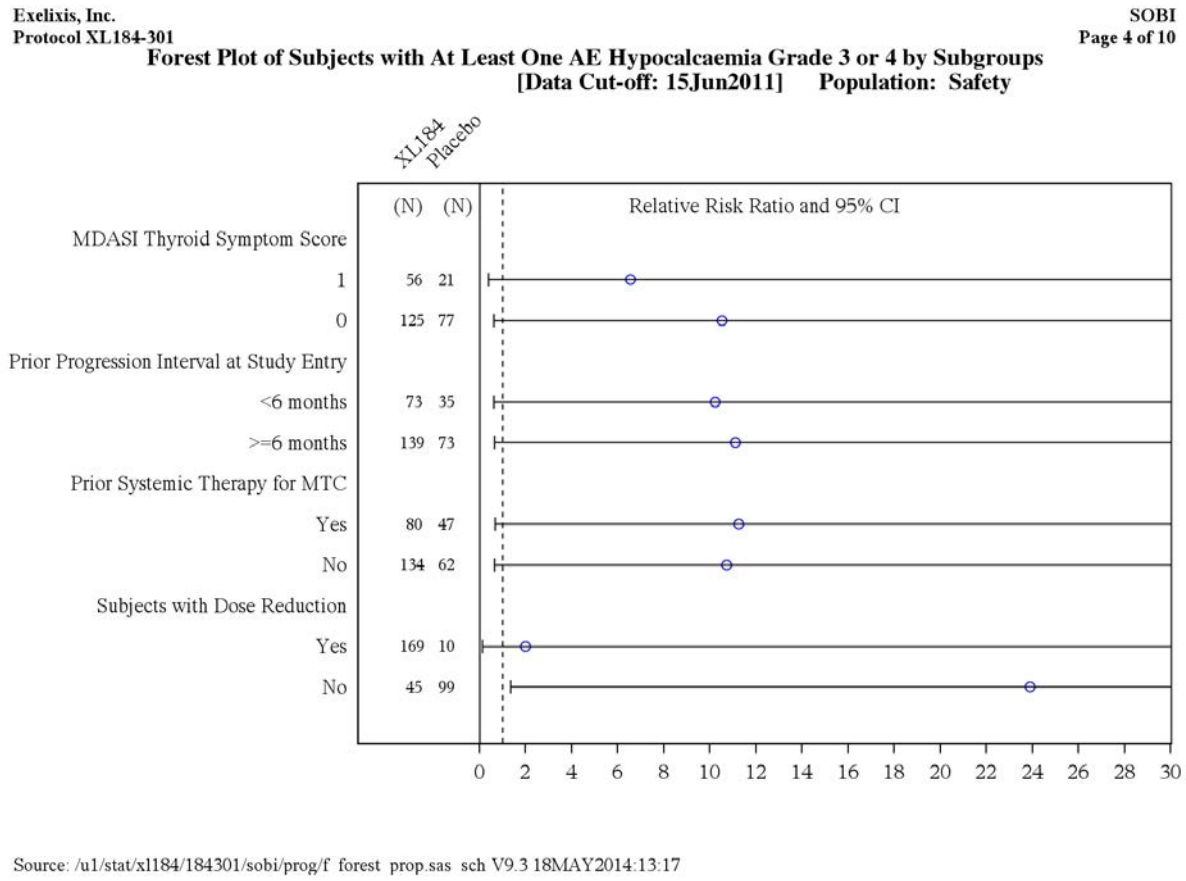


Abbildung 4-353: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f21_forest_prop_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

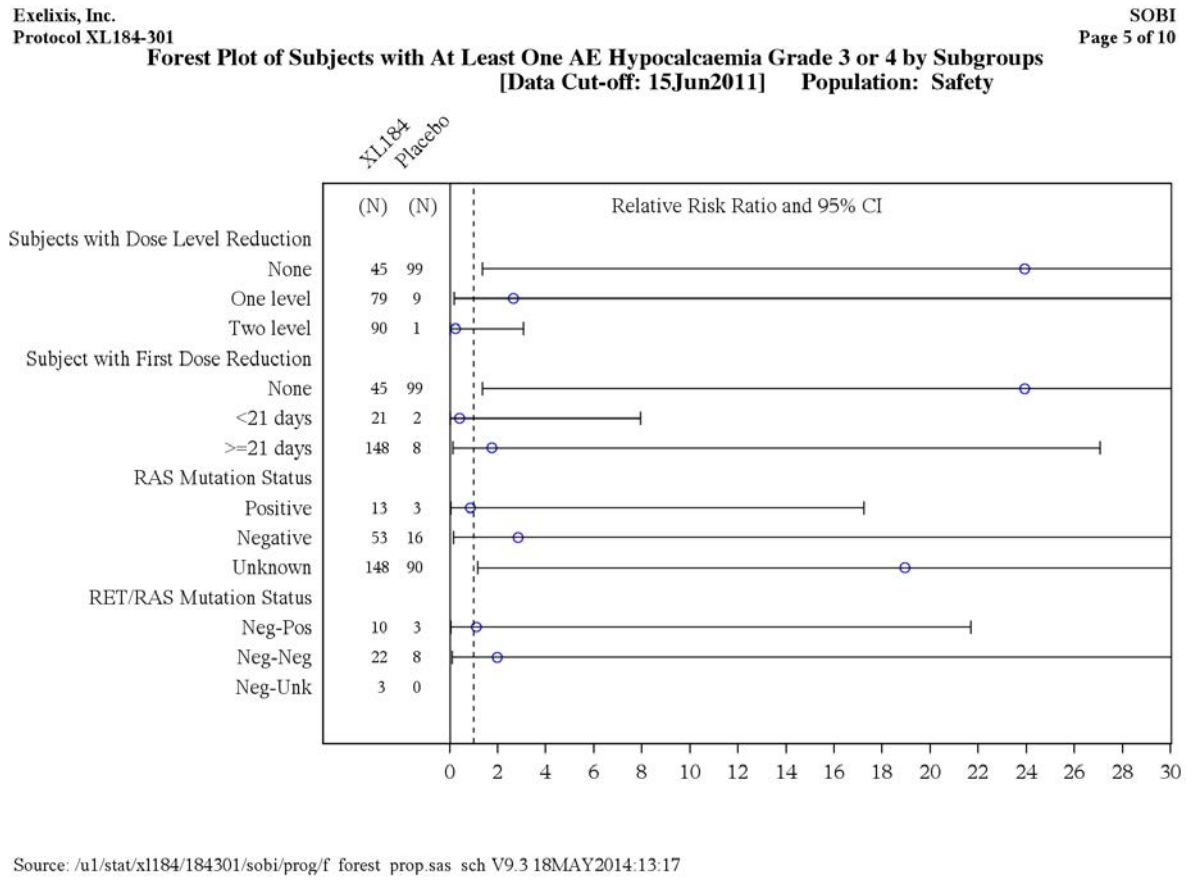


Abbildung 4-354: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f21_forest_prop_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-378: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	20 (9,3%)	109	0 (0,0%)	23,08 (1,38; 385,38) 0,9368	20,98 (1,28; 343,57) NE	0,09 (0,05; 0,13) 0,001	0,001 0,001	
Altersgruppe 1									
									NE
<= 65	167	16 (9,6%)	85	0 (0,0%)	18,62 (1,10; 314,31) 0,9435	16,89 (1,03; 278,20) NE	0,10 (0,05; 0,14) 0,0033	0,0032	
> 66	47	4 (8,5%)	24	0 (0,0%)	5,07 (0,26; 98,15) 0,957	4,69 (0,26; 83,63) NE	0,09 (0,01; 0,16) 0,1441	0,1412	
Altersgruppe 2									
									NE
<45	51	5 (9,8%)	32	0 (0,0%)	7,69 (0,41; 143,91) 0,9484	6,98 (0,40; 122,14) NE	0,10 (0,02; 0,18) 0,0694	0,0677	
45 - 65	116	11 (9,5%)	53	0 (0,0%)	11,66 (0,67; 201,73) 0,955	10,62 (0,64; 176,85) NE	0,09 (0,04; 0,15) 0,0208	0,0204	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	4 (8,5%)	24	0 (0,0%)	5,07 (0,26; 98,15) 0,957	4,69 (0,26; 83,63) NE	0,09 (0,01; 0,16) 0,1441	0,1412	
Geschlecht									
									NE
Frauen	65	6 (9,2%)	40	0 (0,0%)	8,85 (0,48; 161,47) 0,9438	8,08 (0,47; 139,60) NE	0,09 (0,02; 0,16) 0,0489	0,0478	
Männer	149	14 (9,4%)	69	0 (0,0%)	14,87 (0,87; 253,06) 0,9489	13,53 (0,82; 223,64) NE	0,09 (0,05; 0,14) 0,0086	0,0085	
Ethnie									
									NE
Nicht kaukasisch	22	3 (13,6%)	11	0 (0,0%)	4,13 (0,20; 87,30) 0,9446	3,65 (0,21; 65,05) NE	0,14 (-0,01; 0,28) 0,2059	0,199	
Kaukasisch	192	17 (8,9%)	98	0 (0,0%)	19,64 (1,17; 330,20) 0,9417	17,95 (1,09; 295,43) NE	0,09 (0,05; 0,13) 0,0024	0,0024	
ECOG PS									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	6 (5,0%)	55	0 (0,0%)	6,25 (0,35; 112,87) 0,9494	5,97 (0,34; 104,09) NE	0,05 (0,01; 0,09) 0,0938	0,0929	
≥1	93	14 (15,1%)	54	0 (0,0%)	19,88 (1,16; 340,33) 0,9448	16,97 (1,03; 278,89) NE	0,15 (0,08; 0,22) 0,0028	0,0027	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									NE
Ja	44	4 (9,1%)	24	0 (0,0%)	5,44 (0,28; 105,54) 0,956	5,00 (0,28; 89,12) NE	0,09 (0,01; 0,18) 0,1307	0,1279	
Nein	167	16 (9,6%)	84	0 (0,0%)	18,41 (1,09; 310,67) 0,9437	16,70 (1,01; 274,94) NE	0,10 (0,05; 0,14) 0,0034	0,0034	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									NE
Europa	122	12 (9,8%)	59	0 (0,0%)	13,46 (0,78; 231,38) 0,952	12,20 (0,73; 202,52) NE	0,10 (0,05; 0,15) 0,0129	0,0127	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	7 (10,6%)	33	0 (0,0%)	8,45 (0,47; 152,55) 0,9437	7,61 (0,45; 129,35) NE	0,11 (0,03; 0,18) 0,0535	0,0523	
Restliche Welt	26	1 (3,8%)	17	0 (0,0%)	2,06 (0,08; 53,52) 0,9471	2,00 (0,09; 46,42) NE	0,04 (-0,04; 0,11) 0,4187	0,4133	
RET-Mutationsstatus									
									NE
Positiv	106	14 (13,2%)	62	0 (0,0%)	19,59 (1,15; 334,51) 0,9446	17,07 (1,04; 281,34) NE	0,13 (0,07; 0,20) 0,0029	0,0028	
Negativ	35	3 (8,6%)	11	0 (0,0%)	2,48 (0,12; 51,71) 0,9536	2,33 (0,13; 42,00) NE	0,09 (-0,01; 0,18) 0,3205	0,3152	
Unbekannt	73	3 (4,1%)	36	0 (0,0%)	3,62 (0,18; 72,07) 0,9445	3,50 (0,19; 65,99) NE	0,04 (-0,00; 0,09) 0,2195	0,2174	
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	8 (10,0%)	45	0 (0,0%)	10,67 (0,60; 189,33) 0,9372	9,65 (0,57; 163,45) NE	0,10 (0,03; 0,17) 0,029	0,0283	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	7 (9,3%)	32	0 (0,0%)	7,12 (0,39; 128,44) 0,9469	6,51 (0,38; 110,74) NE	0,09 (0,03; 0,16) 0,0752	0,0738	
Unbekannt	59	5 (8,5%)	32	0 (0,0%)	6,56 (0,35; 122,54) 0,9509	6,05 (0,35; 106,04) NE	0,08 (0,01; 0,16) 0,0921	0,0903	
MTC-Form									
									NE
Sporadisch	188	15 (8,0%)	93	0 (0,0%)	16,71 (0,99; 282,35) 0,9458	15,42 (0,93; 254,88) NE	0,08 (0,04; 0,12) 0,0052	0,0051	
Hereditär	12	4 (33,3%)	8	0 (0,0%)	9,00 (0,42; 194,37) 0,9536	6,23 (0,38; 101,99) NE	0,33 (0,07; 0,60) 0,0752	0,0679	
Unbekannt	14	1 (7,1%)	8	0 (0,0%)	1,89 (0,07; 51,92) 0,9497	1,80 (0,08; 39,64) NE	0,07 (-0,06; 0,21) 0,4497	0,4391	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									NE
0	124	11 (8,9%)	60	0 (0,0%)	12,26 (0,71; 211,64) 0,954	11,22 (0,67; 187,33) NE	0,09 (0,04; 0,14) 0,0177	0,0173	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	5 (13,9%)	18	0 (0,0%)	6,46 (0,34; 123,61) 0,9525	5,65 (0,33; 96,85) NE	0,14 (0,03; 0,25) 0,1001	0,0969	
2	54	4 (7,4%)	31	0 (0,0%)	5,61 (0,29; 107,84) 0,9551	5,24 (0,29; 94,13) NE	0,07 (0,00; 0,14) 0,1228	0,1206	
Vorausgehende Radiotherapie									
									NE
Ja	108	8 (7,4%)	52	0 (0,0%)	8,88 (0,50; 156,88) 0,9405	8,27 (0,49; 140,52) NE	0,07 (0,02; 0,12) 0,0447	0,0441	
Nein	106	12 (11,3%)	57	0 (0,0%)	15,21 (0,88; 261,83) 0,9501	13,55 (0,82; 224,77) NE	0,11 (0,05; 0,17) 0,0085	0,0083	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									NE
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	8 (7,5%)	52	0 (0,0%)	8,97 (0,51; 158,47) 0,9403	8,34 (0,49; 141,82) NE	0,07 (0,02; 0,12) 0,0437	0,043	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	12 (11,5%)	56	0 (0,0%)	15,27 (0,89; 262,94) 0,9501	13,57 (0,82; 225,03) NE	0,12 (0,05; 0,18) 0,0084	0,0082	
MDASI-THY- Symptomscores									
									NE
Hoch	56	8 (14,3%)	21	0 (0,0%)	7,54 (0,42; 136,55) 0,9463	6,56 (0,40; 108,92) NE	0,14 (0,05; 0,23) 0,0691	0,0673	
Niedrig	125	8 (6,4%)	77	0 (0,0%)	11,21 (0,64; 197,08) 0,9571	10,52 (0,62; 179,79) NE	0,06 (0,02; 0,11) 0,0238	0,0235	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									NE
<6 Monate	73	10 (13,7%)	35	0 (0,0%)	11,74 (0,67; 206,36) 0,9564	10,22 (0,62; 169,51) NE	0,14 (0,06; 0,22) 0,0221	0,0215	
≥ 6 Monate	139	10 (7,2%)	73	0 (0,0%)	11,92 (0,69; 206,35) 0,9547	11,10 (0,66; 186,79) NE	0,07 (0,03; 0,11) 0,0192	0,0189	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	9 (11,3%)	47	0 (0,0%)	12,62 (0,72; 222,04) 0,9554	11,26 (0,67; 189,14) NE	0,11 (0,04; 0,18) 0,0175	0,0171	
Nein	134	11 (8,2%)	62	0 (0,0%)	11,64 (0,67; 200,77) 0,9547	10,73 (0,64; 179,28) NE	0,08 (0,04; 0,13) 0,0205	0,0202	
RAS Mutationsstatus									
									NE
Positiv	13	1 (7,7%)	3	0 (0,0%)	0,84 (0,03; 25,50) 0,9649	0,86 (0,04; 17,24) NE	0,08 (-0,07; 0,22) 0,631	0,6198	
Negativ	53	4 (7,5%)	16	0 (0,0%)	3,00 (0,15; 58,73) 0,9649	2,83 (0,16; 49,99) NE	0,08 (0,00; 0,15) 0,261	0,2576	
Unbekannt	148	15 (10,1%)	90	0 (0,0%)	21,01 (1,24; 355,67) 0,9417	18,93 (1,15; 312,61) NE	0,10 (0,05; 0,15) 0,0018	0,0018	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	1 (10,0%)	3	0 (0,0%)	1,11 (0,04; 34,03) 0,9609	1,09 (0,05; 21,67) NE	0,10 (-0,09; 0,29) 0,5839	0,5686	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert[1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	2 (9,1%)	8	0 (0,0%)	2,07 (0,09; 47,89) 0,9598	1,96 (0,10; 36,90) NE	0,09 (-0,03; 0,21) 0,3855	0,3774	
Neg-Unb	3	0 (0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34hyca.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

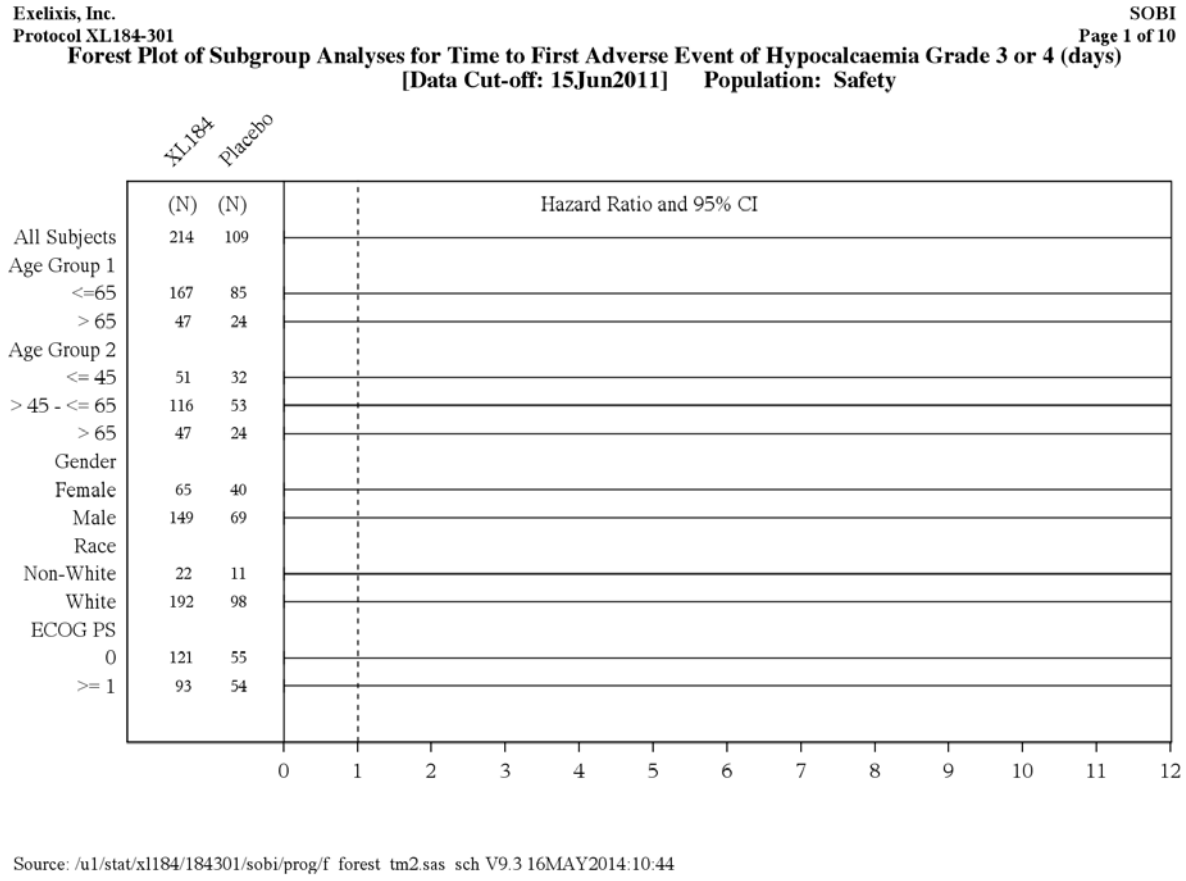


Abbildung 4-355: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f41_forest_f34hyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

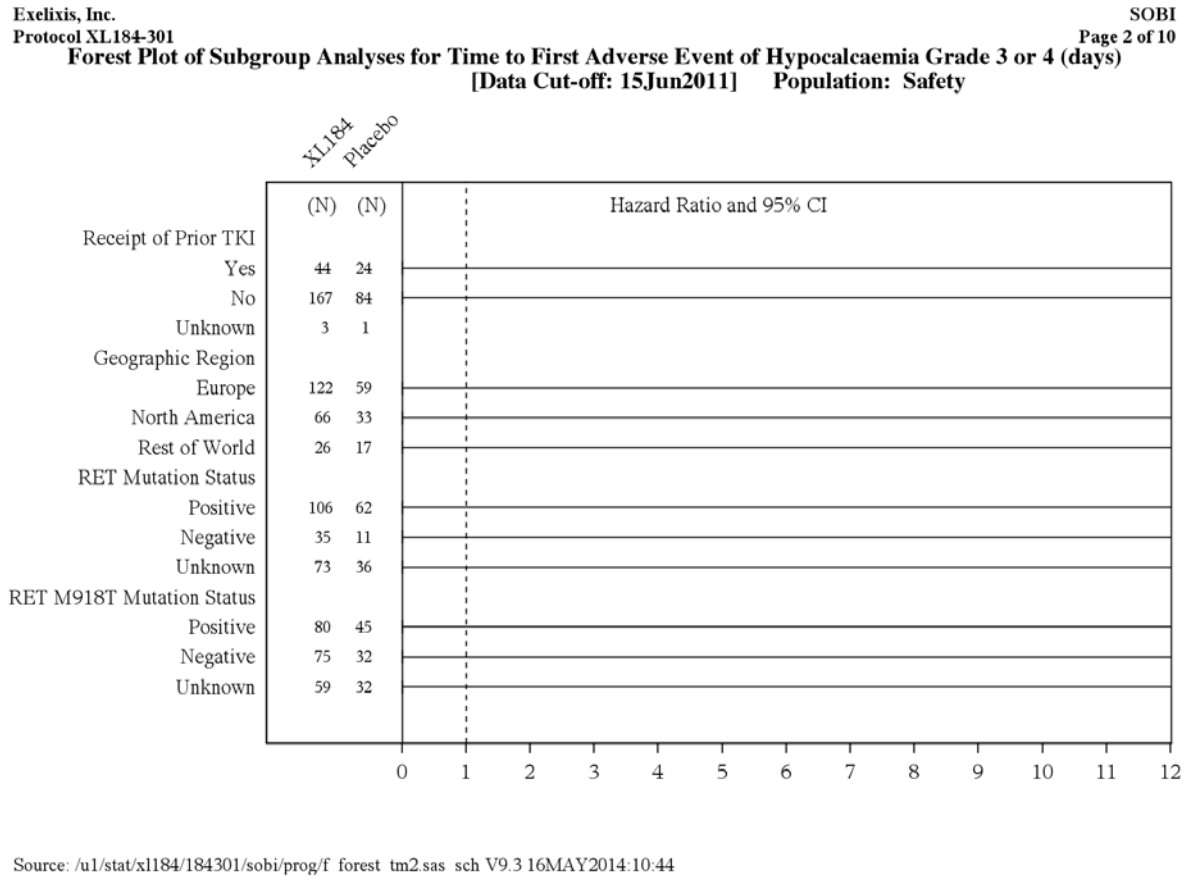


Abbildung 4-356: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f41_forest_f34hyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

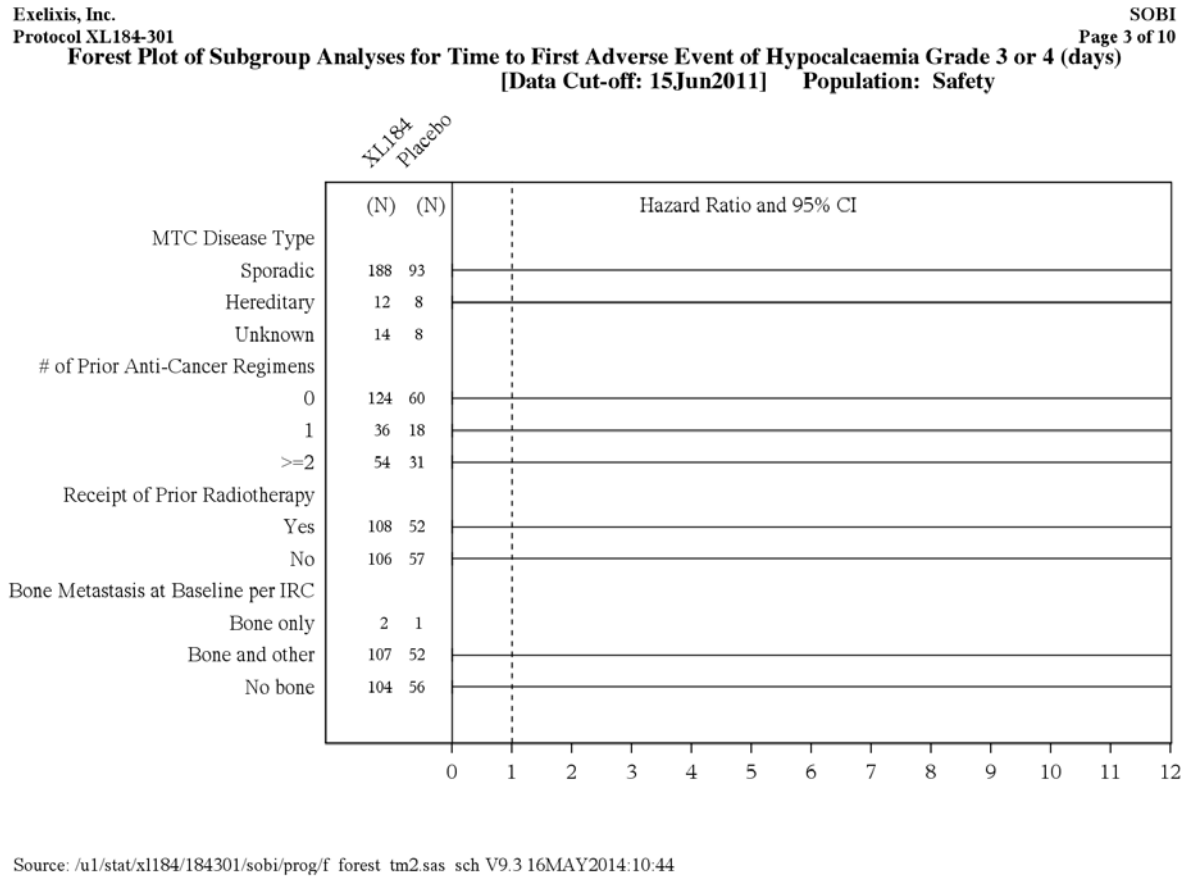


Abbildung 4-357: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f41_forest_f34hyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

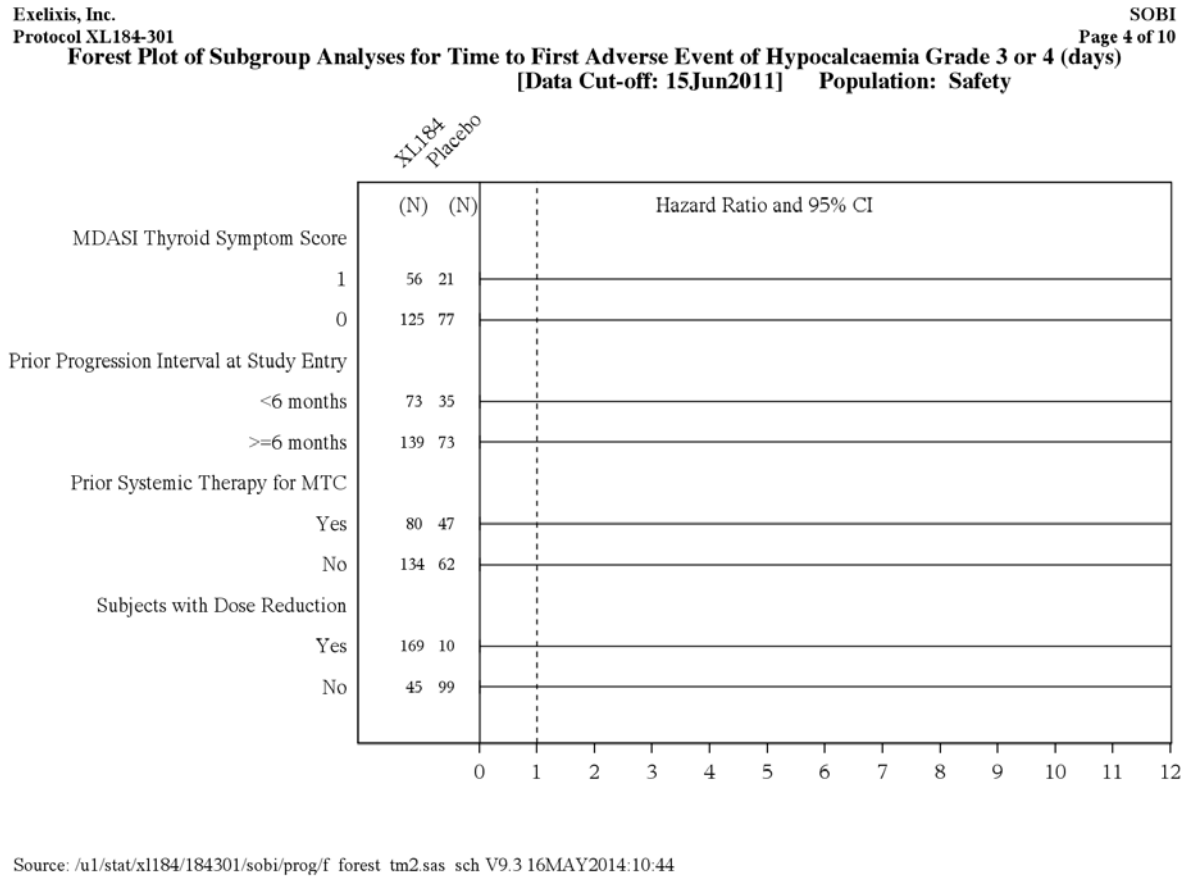


Abbildung 4-358: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f41_forest_f34hyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

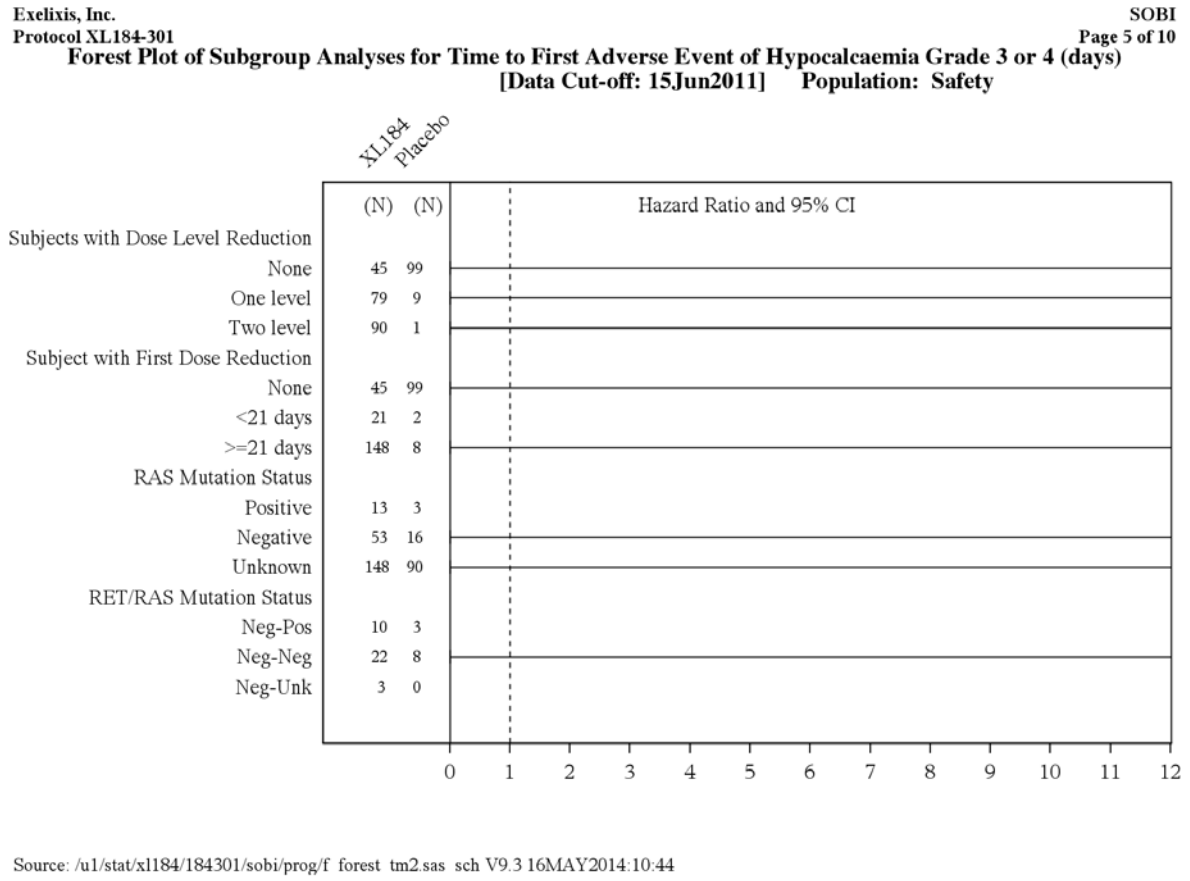


Abbildung 4-359: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

Quelle: f41_forest_f34hyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-379: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypokalzämie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	16(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0209	153E5(0,00;)	1,000
> 65	47	4(8,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1496	177E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	5(9,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0798	197E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	11(9,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1273	133E5(0,00;)	
> 65	47	4(8,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1496	177E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	6(9,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1133	175E5(0,00;)	1,000
Männer	149	14(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0259	153E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	3(13,6%)	n. b.(225,0;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2271	459E5(0,00;)	1,000
Kaukasisch	192	17(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0129	157E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	6(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1678	148E5(0,00;)	1,000
≥1	93	14(15,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0164	17E6(0,00;)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	4(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1833	175E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	16(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0151	155E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	12(9,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0395	153E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	7(10,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1210	157E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4237	203E5(0,00;)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	14(13,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0107	178E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	3(8,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6121	473E4(0,00;)	
Unbekannt	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2916	156E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	8(10,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0682	172E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	7(9,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1461	142E5(0,00;)	
Unbekannt	59	5(8,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1725	16E6(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	15(8,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0181	156E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	4(33,3%)	n. b.(17,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1498	507E5(0,00;)	
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(331,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	11(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0678	145E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	5(13,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0883	191E5(0,00;)	
≥2	54	4(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2154	162E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	8(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0912	157E5(0,00;)	1,000
Nein	106	12(11,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0279	161E5(0,00;)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	8(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0730	162E5(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	12(11,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0335	157E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	8(14,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1196	146E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	8(6,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0683	169E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	10(13,7%)	n. b.(510,0;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0518	153E5(0,00;)	1,000
≥ 6 Monate	139	10(7,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0519	162E5(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	9(11,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0289	188E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	11(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0740	143E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	1(7,7%)	n. b.(204,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	4(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4304	477E4(0,00;)	
Unbekannt	148	15(10,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0068	181E5(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	1(10,0%)	n. b.(204,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Neg-Neg	22	2(9,1%)	n. b.(197,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5727	139E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_41.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

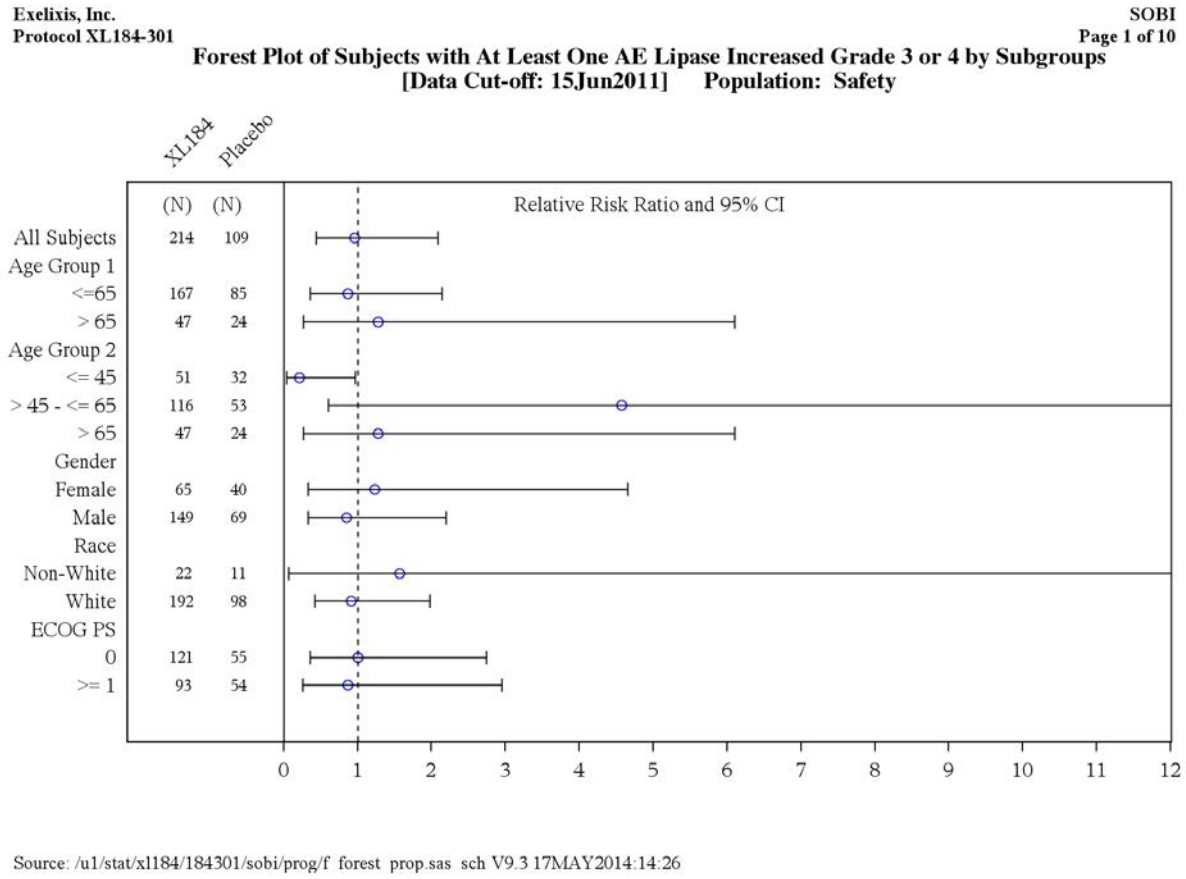


Abbildung 4-360: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f22_forest_prop_ae34lipinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

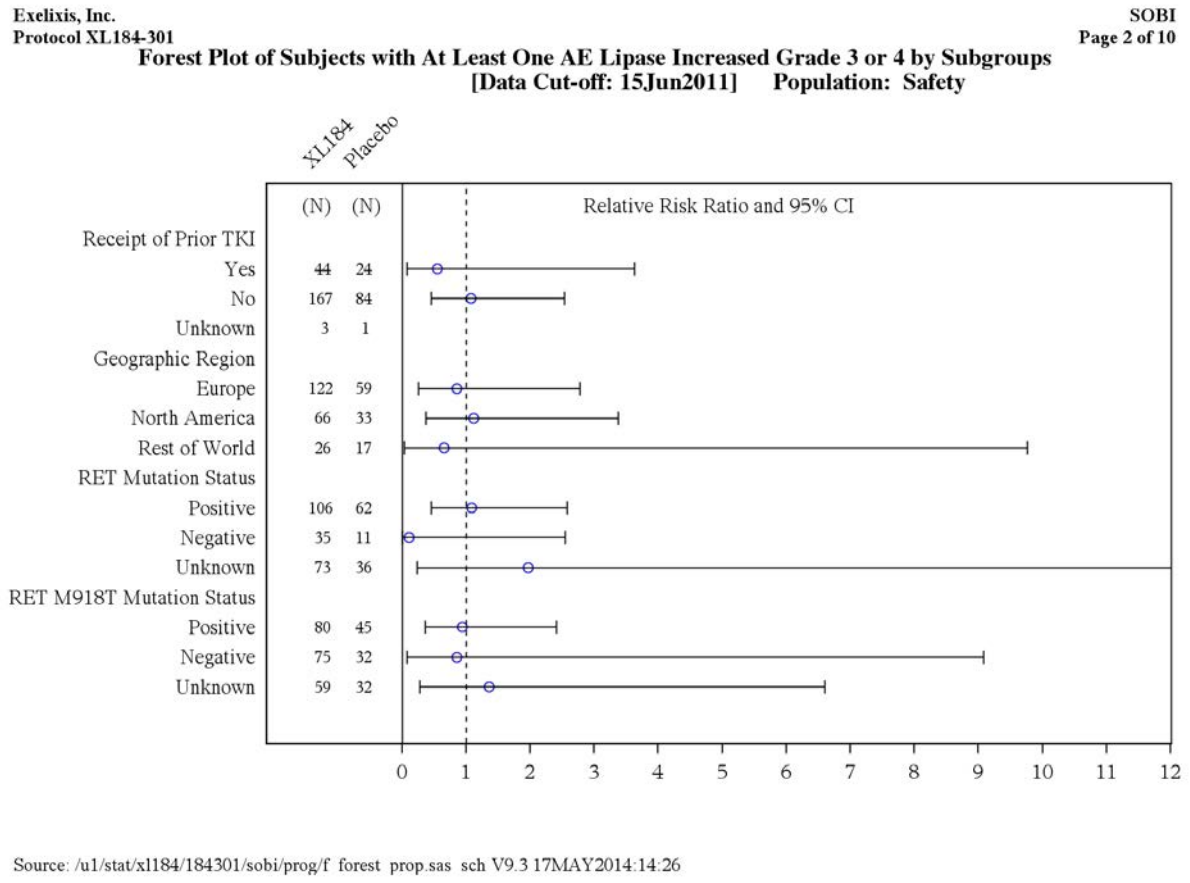


Abbildung 4-361: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f22_forest_prop_ae34lipinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

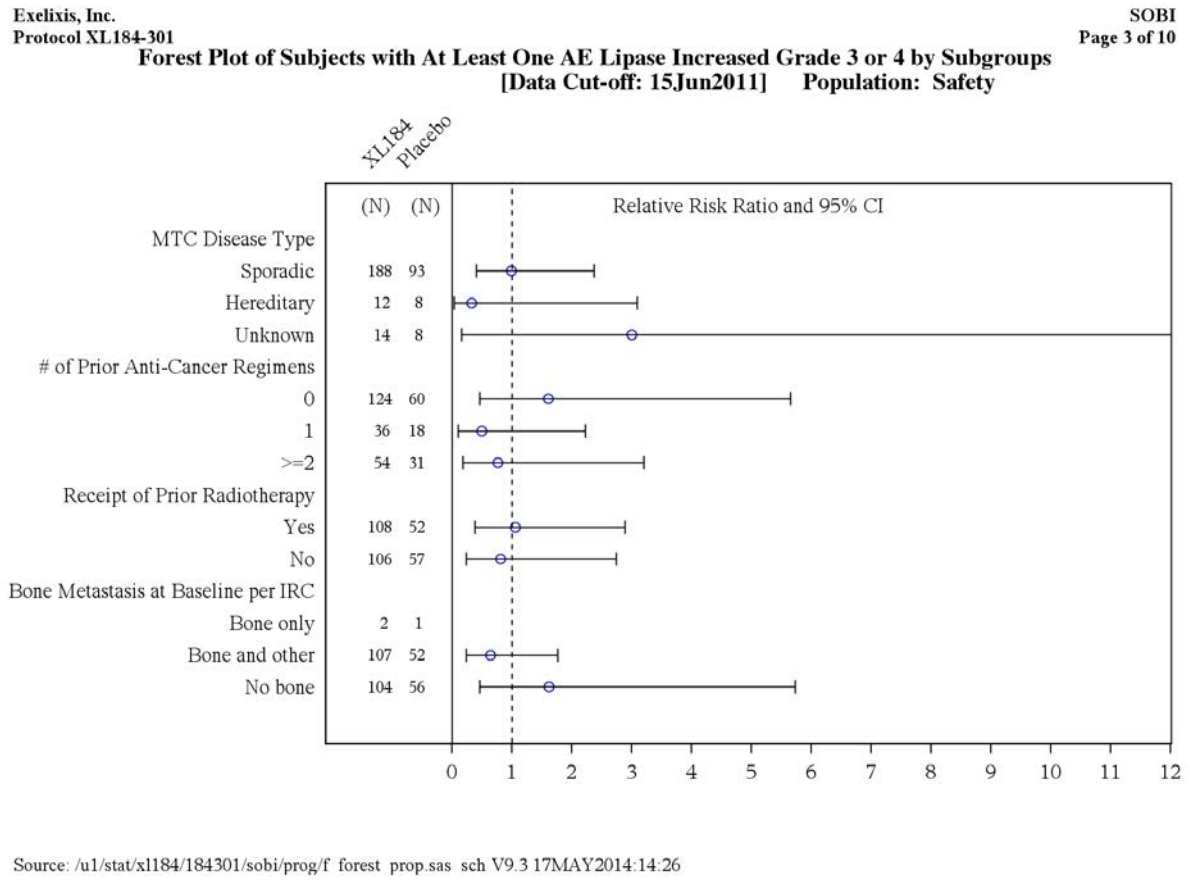


Abbildung 4-362: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f22_forest_prop_ae34lipinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

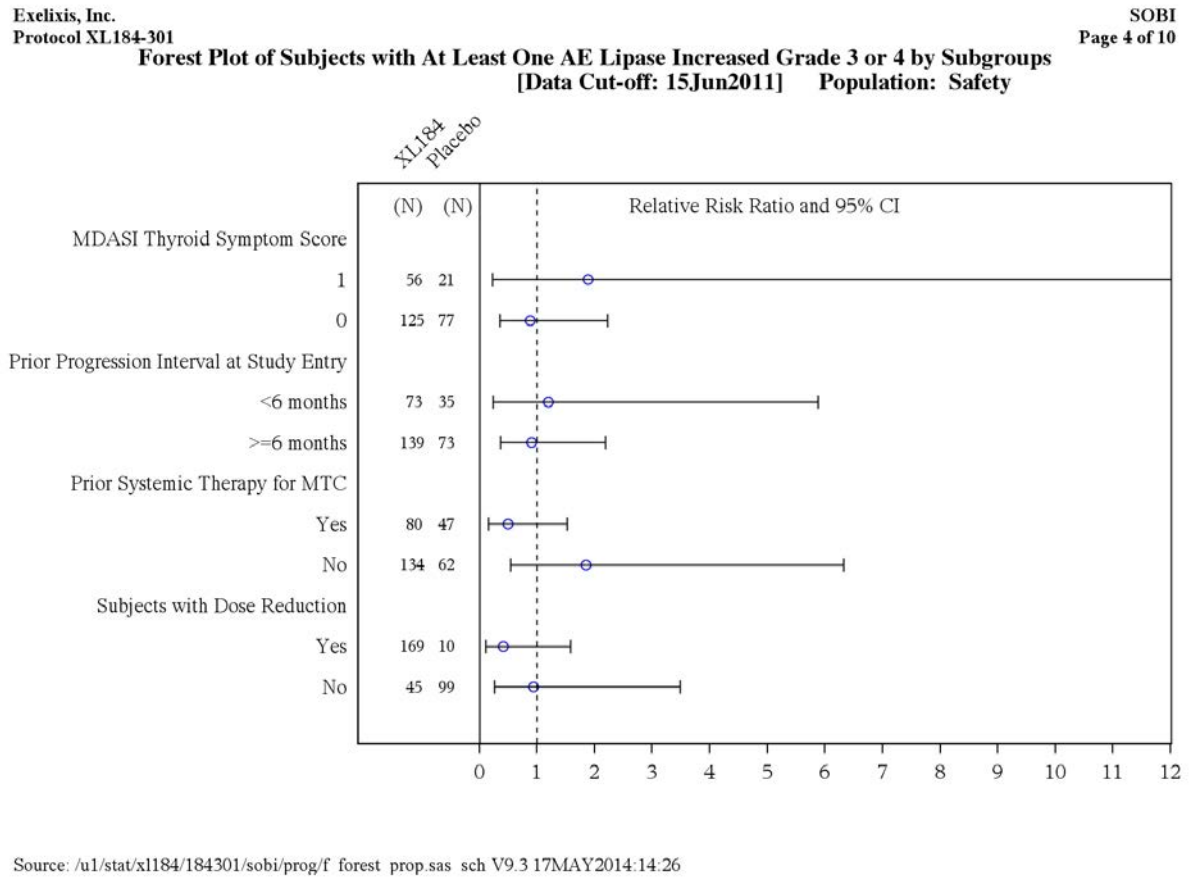


Abbildung 4-363: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f22_forest_prop_ae34lipinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

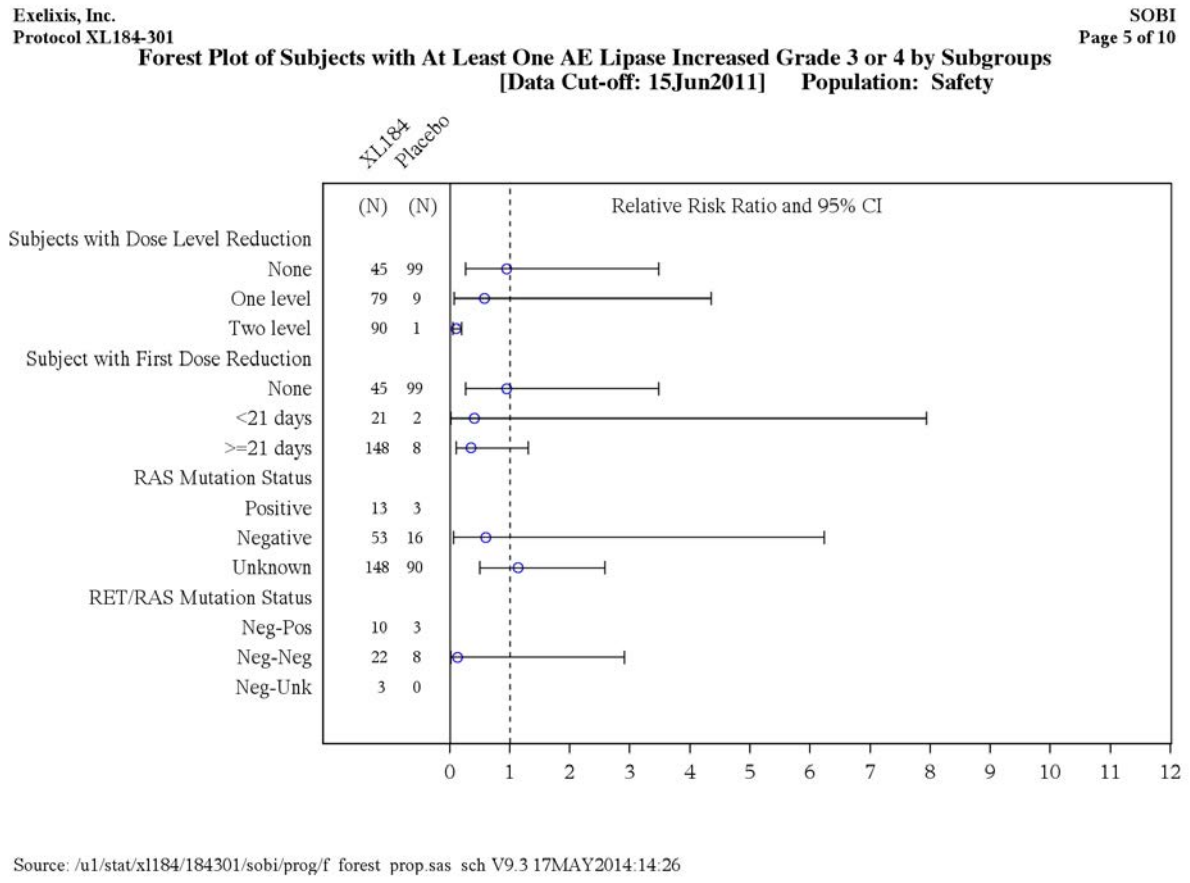


Abbildung 4-364: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f22_forest_prop_ae34lipinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-380: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase-Wert

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	17 (7,9%)	109	9 (8,3%)	0,96 (0,41; 2,23) 0,9221	0,96 (0,44; 2,09) 0,9221	-0,00 (-0,07; 0,06) 0,9222	0,9221 0,9344	
Altersgruppe 1									
									0,6778
≤ 65	167	12 (7,2%)	85	7 (8,2%)	0,86 (0,33; 2,28) 0,7656	0,87 (0,36; 2,14) 0,7652	-0,01 (-0,08; 0,06) 0,7659	0,7654	
≥ 66	47	5 (10,6%)	24	2 (8,3%)	1,31 (0,23; 7,31) 0,7586	1,28 (0,27; 6,10) 0,7596	0,02 (-0,12; 0,16) 0,7596	0,7579	
Altersgruppe 2									
									0,0209
<45	51	2 (3,9%)	32	6 (18,8%)	0,18 (0,03; 0,94) 0,042	0,21 (0,04; 0,97) 0,0462	-0,15 (-0,29; -0,00) 0,0268	0,0259	
45 - 65	116	10 (8,6%)	53	1 (1,9%)	4,91 (0,61; 39,36) 0,1344	4,57 (0,60; 34,78) 0,1424	0,07 (0,00; 0,13) 0,1007	0,0997	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	5 (10,6%)	24	2 (8,3%)	1,31 (0,23; 7,31) 0,7586	1,28 (0,27; 6,10) 0,7596	0,02 (-0,12; 0,16) 0,7596	0,7579	
Geschlecht									
									0,6554
Frauen	65	6 (9,2%)	40	3 (7,5%)	1,25 (0,30; 5,32) 0,7588	1,23 (0,33; 4,65) 0,7594	0,02 (-0,09; 0,13) 0,7595	0,7583	
Männer	149	11 (7,4%)	69	6 (8,7%)	0,84 (0,30; 2,36) 0,7369	0,85 (0,33; 2,20) 0,7363	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,7372	0,7366	
Ethnie									
									0,4545
Nicht kaukasisch	22	1 (4,5%)	11	0 (0,0%)	1,60 (0,06; 42,63) 0,952	1,57 (0,07; 35,57) NE	0,05 (-0,04; 0,13) 0,4795	0,4727	
Kaukasisch	192	16 (8,3%)	98	9 (9,2%)	0,90 (0,38; 2,11) 0,8073	0,91 (0,42; 1,98) 0,807	-0,01 (-0,08; 0,06) 0,8075	0,8072	
ECOG PS									
									0,8655

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	11 (9,1%)	55	5 (9,1%)	1,00 (0,33; 3,03) 1	1,00 (0,36; 2,74) 1	0,00 (-0,09; 0,09) 1	1	
≥1	93	6 (6,5%)	54	4 (7,4%)	0,86 (0,23; 3,20) 0,8245	0,87 (0,26; 2,95) 0,8243	-0,01 (-0,10; 0,08) 0,825	0,8244	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,518
Ja	44	2 (4,5%)	24	2 (8,3%)	0,52 (0,07; 3,98) 0,5318	0,55 (0,08; 3,63) 0,5309	-0,04 (-0,16; 0,09) 0,5289	0,5258	
Nein	167	15 (9,0%)	84	7 (8,3%)	1,09 (0,42; 2,77) 0,8639	1,08 (0,46; 2,54) 0,864	0,01 (-0,07; 0,08) 0,8641	0,8638	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									0,906
Europa	122	7 (5,7%)	59	4 (6,8%)	0,84 (0,24; 2,98) 0,7835	0,85 (0,26; 2,78) 0,7832	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,7839	0,7833	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	9 (13,6%)	33	4 (12,1%)	1,14 (0,32; 4,03) 0,8334	1,12 (0,37; 3,38) 0,8339	0,02 (-0,12; 0,15) 0,8342	0,8333	
Restliche Welt	26	1 (3,8%)	17	1 (5,9%)	0,64 (0,04; 10,98) 0,7582	0,65 (0,04; 9,76) 0,7581	-0,02 (-0,15; 0,11) 0,7593	0,7566	
RET-Mutationsstatus									
									0,152
Positiv	106	13 (12,3%)	62	7 (11,3%)	1,10 (0,41; 2,92) 0,8509	1,09 (0,46; 2,58) 0,8511	0,01 (-0,09; 0,11) 0,8513	0,8508	
Negativ	35	0 (0%)	11	1 (9,1%)	0,10 (0,00; 2,60) 0,9551	0,11 (0,00; 2,55) NE	-0,09 (-0,26; 0,08) 0,0745	0,0713	
Unbekannt	73	4 (5,5%)	36	1 (2,8%)	2,03 (0,22; 18,85) 0,5338	1,97 (0,23; 17,01) 0,5366	0,03 (-0,05; 0,10) 0,5279	0,526	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,9148
Positiv	80	10 (12,5%)	45	6 (13,3%)	0,93 (0,31; 2,75) 0,8935	0,94 (0,36; 2,41) 0,8934	-0,01 (-0,13; 0,11) 0,8939	0,8935	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	2 (2,7%)	32	1 (3,1%)	0,85 (0,07; 9,71) 0,8955	0,85 (0,08; 9,08) 0,8954	-0,00 (-0,08; 0,07) 0,8959	0,8954	
Unbekannt	59	5 (8,5%)	32	2 (6,3%)	1,39 (0,25; 7,60) 0,7049	1,36 (0,28; 6,60) 0,7061	0,02 (-0,09; 0,13) 0,7053	0,7038	
MTC-Form									
									0,318
Sporadisch	188	14 (7,4%)	93	7 (7,5%)	0,99 (0,38; 2,54) 0,9808	0,99 (0,41; 2,37) 0,9808	-0,00 (-0,07; 0,06) 0,9809	0,9808	
Hereditär	12	1 (8,3%)	8	2 (25,0%)	0,27 (0,02; 3,67) 0,3271	0,33 (0,04; 3,09) 0,3337	-0,17 (-0,51; 0,17) 0,3189	0,3065	
Unbekannt	14	2 (14,3%)	8	0 (0,0%)	3,40 (0,14; 80,05) 0,9525	3,00 (0,16; 55,72) NE	0,14 (-0,04; 0,33) 0,2733	0,2622	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,4648
0	124	10 (8,1%)	60	3 (5,0%)	1,67 (0,44; 6,29) 0,4512	1,61 (0,46; 5,65) 0,4546	0,03 (-0,04; 0,10) 0,4482	0,447	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	3 (8,3%)	18	3 (16,7%)	0,45 (0,08; 2,52) 0,3669	0,50 (0,11; 2,23) 0,3641	-0,08 (-0,28; 0,11) 0,3628	0,3583	
≥2	54	4 (7,4%)	31	3 (9,7%)	0,75 (0,16; 3,58) 0,7147	0,77 (0,18; 3,20) 0,7141	-0,02 (-0,15; 0,10) 0,7156	0,714	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,7376
Ja	108	11 (10,2%)	52	5 (9,6%)	1,07 (0,35; 3,24) 0,9104	1,06 (0,39; 2,89) 0,9105	0,01 (-0,09; 0,10) 0,9107	0,9104	
Nein	106	6 (5,7%)	57	4 (7,0%)	0,80 (0,21; 2,94) 0,731	0,81 (0,24; 2,74) 0,7306	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,7314	0,7306	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,2605
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	8 (7,5%)	52	6 (11,5%)	0,62 (0,20; 1,89) 0,3999	0,65 (0,24; 1,77) 0,3976	-0,04 (-0,14; 0,06) 0,398	0,3965	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	9 (8,7%)	56	3 (5,4%)	1,67 (0,43; 6,45) 0,4543	1,62 (0,46; 5,73) 0,4577	0,03 (-0,05; 0,11) 0,4516	0,4502	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,5054
Hoch	56	5 (8,9%)	21	1 (4,8%)	1,96 (0,22; 17,85) 0,5501	1,88 (0,23; 15,12) 0,5551	0,04 (-0,08; 0,16) 0,5462	0,5435	
Niedrig	125	10 (8,0%)	77	7 (9,1%)	0,87 (0,32; 2,39) 0,7863	0,88 (0,35; 2,22) 0,7861	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,7867	0,7862	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,7564
<6 Monate	73	5 (6,8%)	35	2 (5,7%)	1,21 (0,22; 6,59) 0,8228	1,20 (0,24; 5,88) 0,8232	0,01 (-0,08; 0,11) 0,8234	0,8226	
≥ 6 Monate	139	12 (8,6%)	73	7 (9,6%)	0,89 (0,33; 2,37) 0,817	0,90 (0,37; 2,19) 0,8167	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,8173	0,8169	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,1085

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	5 (6,3%)	47	6 (12,8%)	0,46 (0,13; 1,58) 0,2163	0,49 (0,16; 1,52) 0,2158	-0,07 (-0,17; 0,04) 0,2093	0,2075	
Nein	134	12 (9,0%)	62	3 (4,8%)	1,93 (0,53; 7,12) 0,3209	1,85 (0,54; 6,32) 0,3262	0,04 (-0,03; 0,11) 0,3146	0,3134	
RAS Mutationsstatus									
									0,6098
Positiv	13	0 (0%)	3	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Negativ	53	2 (3,8%)	16	1 (6,3%)	0,59 (0,05; 6,94) 0,6735	0,60 (0,06; 6,23) 0,6718	-0,02 (-0,15; 0,10) 0,6726	0,6703	
Unbekannt	148	15 (10,1%)	90	8 (8,9%)	1,16 (0,47; 2,85) 0,7525	1,14 (0,50; 2,58) 0,753	0,01 (-0,06; 0,09) 0,7529	0,7523	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	0 (0%)	3	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	0 (0%)	8	1 (12,5%)	0,11 (0,00; 3,03) 0,9463	0,13 (0,01; 2,91) NE	-0,13 (-0,35; 0,10) 0,0973	0,0917	
Neg-Unb	3	0 (0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34lipinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

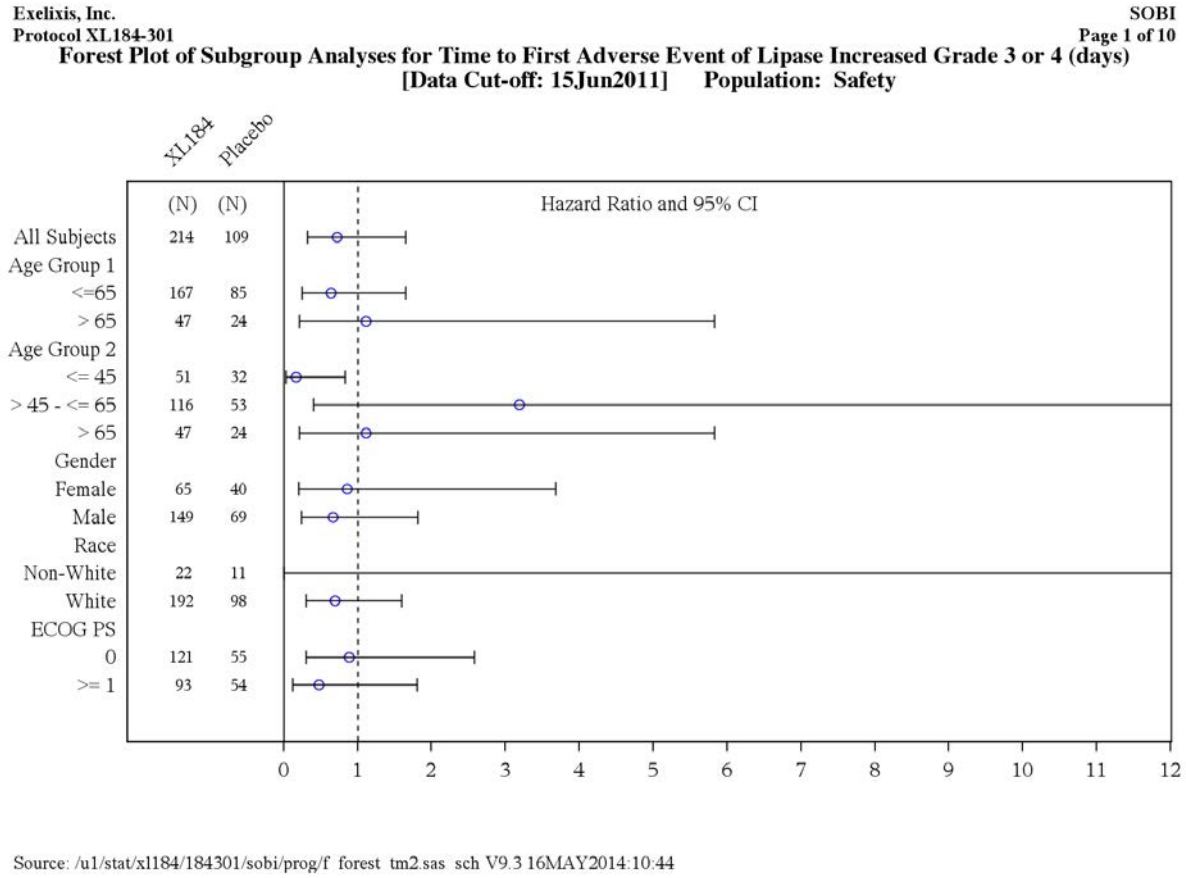


Abbildung 4-365: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert
Quelle: f42_forest_f34lip
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

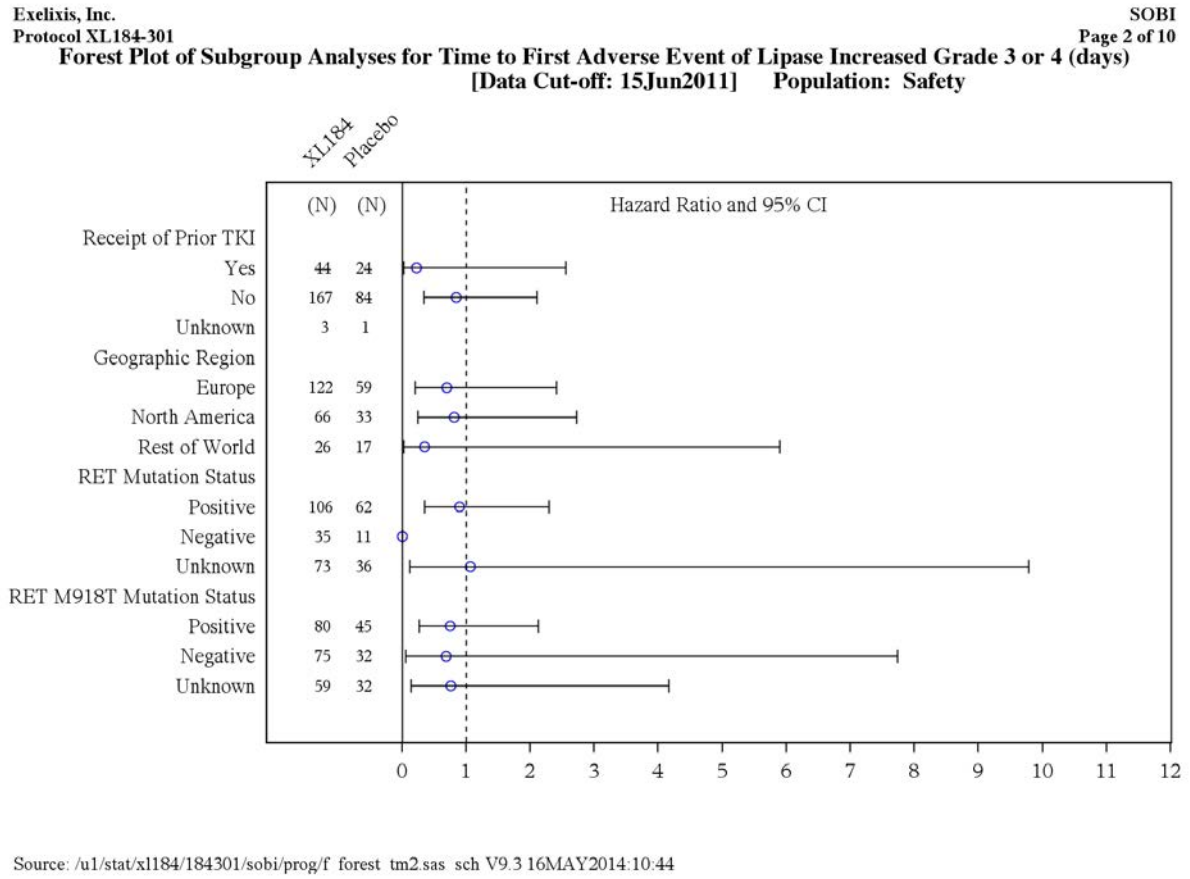


Abbildung 4-366: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f42_forest_f34lip

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

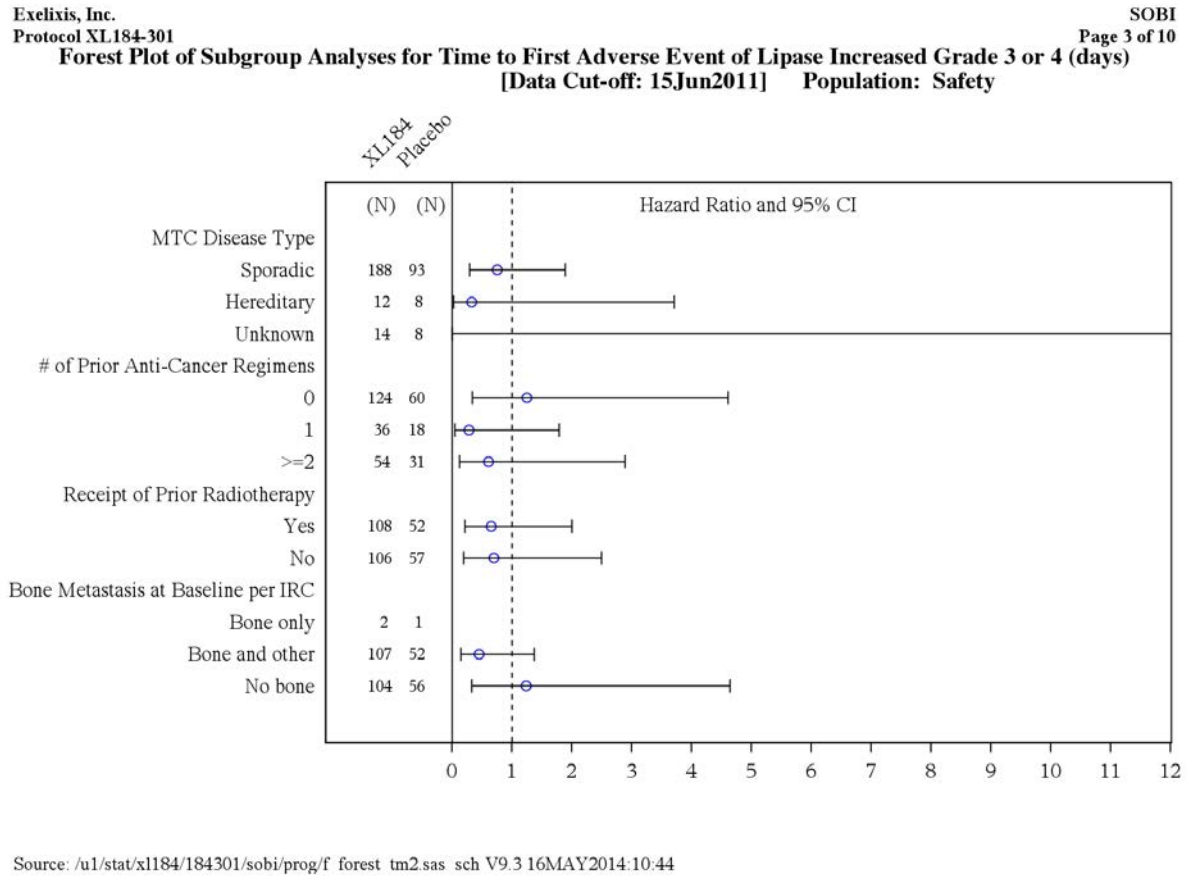


Abbildung 4-367: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f42_forest_f34lip

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

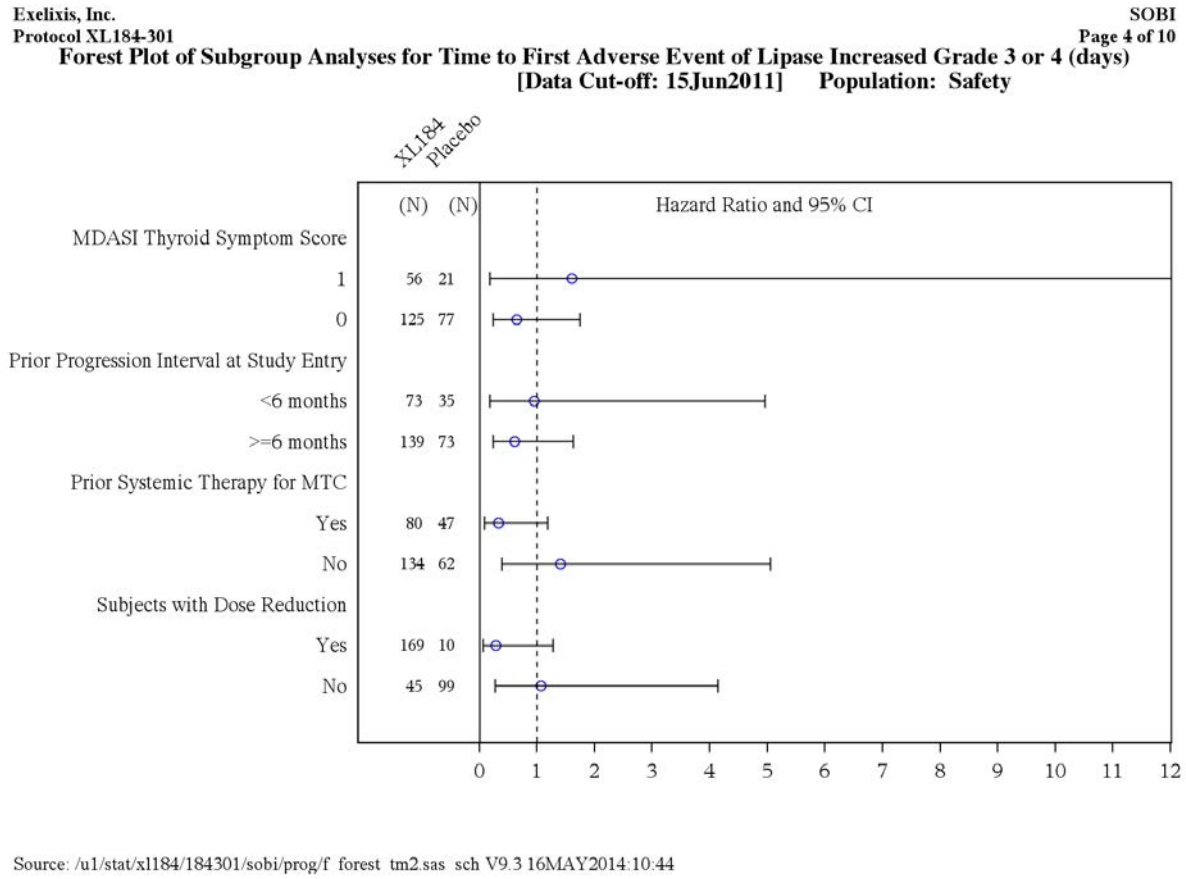


Abbildung 4-368: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert
Quelle: f42_forest_f34lip
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

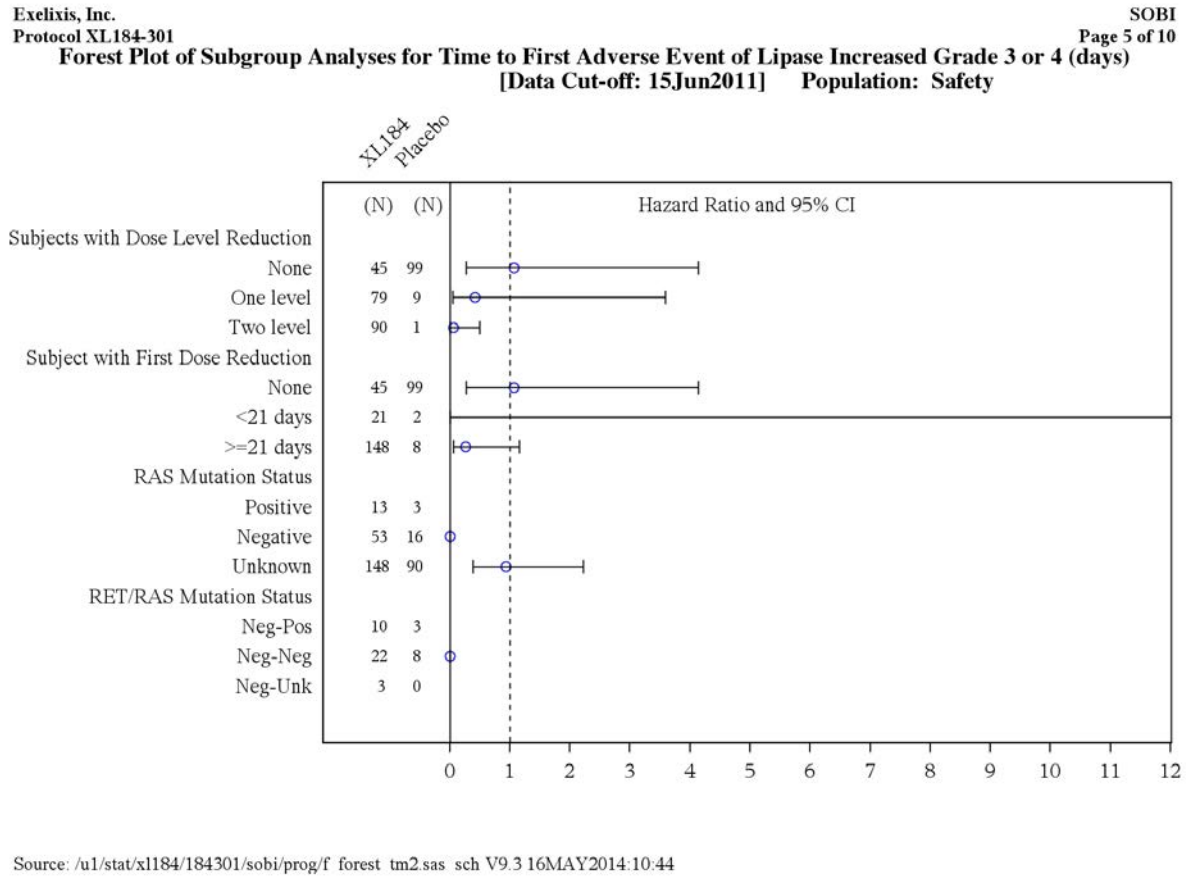


Abbildung 4-369: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase Wert

Quelle: f42_forest_f34lip

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-381: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Lipase-Wert

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	12(7,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	7(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3480	0,64(0,24;1,65)	0,606
> 65	47	5(10,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8972	1,12(0,21;5,83)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	2(3,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	6(18,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0130	0,17(0,03;0,83)	0,061
45 - 65	116	10(8,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2458	3,19(0,40;25,48)	
> 65	47	5(10,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8972	1,12(0,21;5,83)	
Geschlecht									
Frauen	65	6(9,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	3(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8340	0,86(0,20;3,68)	0,758
Männer	149	11(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	6(8,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4199	0,66(0,24;1,82)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	1(4,5%)	n. b.(254,0;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6171	127E5(0,00;)	0,991
Kaukasisch	192	16(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	9(9,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3892	0,70(0,30;1,60)	
ECOG-PS									
0	121	11(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	5(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8242	0,89(0,31;2,58)	0,702
≥1	93	6(6,5%)	n. b.(589,0;n. b.)	54	4(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2620	0,47(0,12;1,80)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	2(4,5%)	n. b.(589,0;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1920	0,23(0,02;2,56)	0,731

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	15(9,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	7(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7165	0,85(0,34;2,10)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	7(5,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	4(6,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5609	0,69(0,20;2,41)	0,941
Nordamerika	66	9(13,6%)	n. b.(589,0;n. b.)	33	4(12,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7342	0,81(0,24;2,72)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	1(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4504	0,35(0,02;5,89)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	13(12,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	7(11,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8225	0,90(0,35;2,30)	0,869
Negativ	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0745	0,00(0,00;)	
Unbekannt	73	4(5,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	1(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9582	1,06(0,12;9,78)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	10(12,5%)	n. b.(589,0;n. b.)	45	6(13,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5824	0,75(0,26;2,12)	0,920
Negativ	75	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7585	0,69(0,06;7,73)	
Unbekannt	59	5(8,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	2(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7544	0,76(0,14;4,16)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	14(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	7(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5428	0,75(0,30;1,89)	0,703
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	2(25,0%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,3490	0,33(0,03;3,71)	
Unbekannt	14	2(14,3%)	n. b.(364,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4497	188E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	10(8,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	3(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7356	1,25(0,34;4,61)	0,504

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	3(8,3%)	589,0(589,0;n. b.)	18	3(16,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1551	0,29(0,05;1,79)	
≥2	54	4(7,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	3(9,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5329	0,61(0,13;2,90)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	11(10,2%)	n. b.(589,0;n. b.)	52	5(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4560	0,66(0,22;2,00)	0,845
Nein	106	6(5,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	4(7,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5775	0,70(0,19;2,50)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,478
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	8(7,5%)	n. b.(589,0;n. b.)	52	6(11,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1509	0,45(0,15;1,38)	
Keine Knochenmetastasen	104	9(8,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	3(5,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7524	1,24(0,33;4,65)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	5(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	1(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6648	1,61(0,18;14,13)	0,453
Niedrig	125	10(8,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	7(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3867	0,65(0,24;1,74)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	5(6,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	2(5,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9534	0,95(0,18;4,96)	0,673
≥ 6 Monate	139	12(8,6%)	n. b.(589,0;n. b.)	73	7(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3218	0,62(0,23;1,63)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	5(6,3%)	n. b.(589,0;n. b.)	47	6(12,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0736	0,33(0,09;1,18)	0,109

	Cabozantinib (N=214)			**Placebo (N=109)**					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	12(9,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	3(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5978	1,41(0,39;5,06)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,873
Negativ	53	2(3,8%)	n. b.(364,0;n. b.)	16	1(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0688	0,00(0,00;)	
Unbekannt	148	15(10,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	8(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8695	0,93(0,39;2,22)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,0973	0,00(0,00;)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_42.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

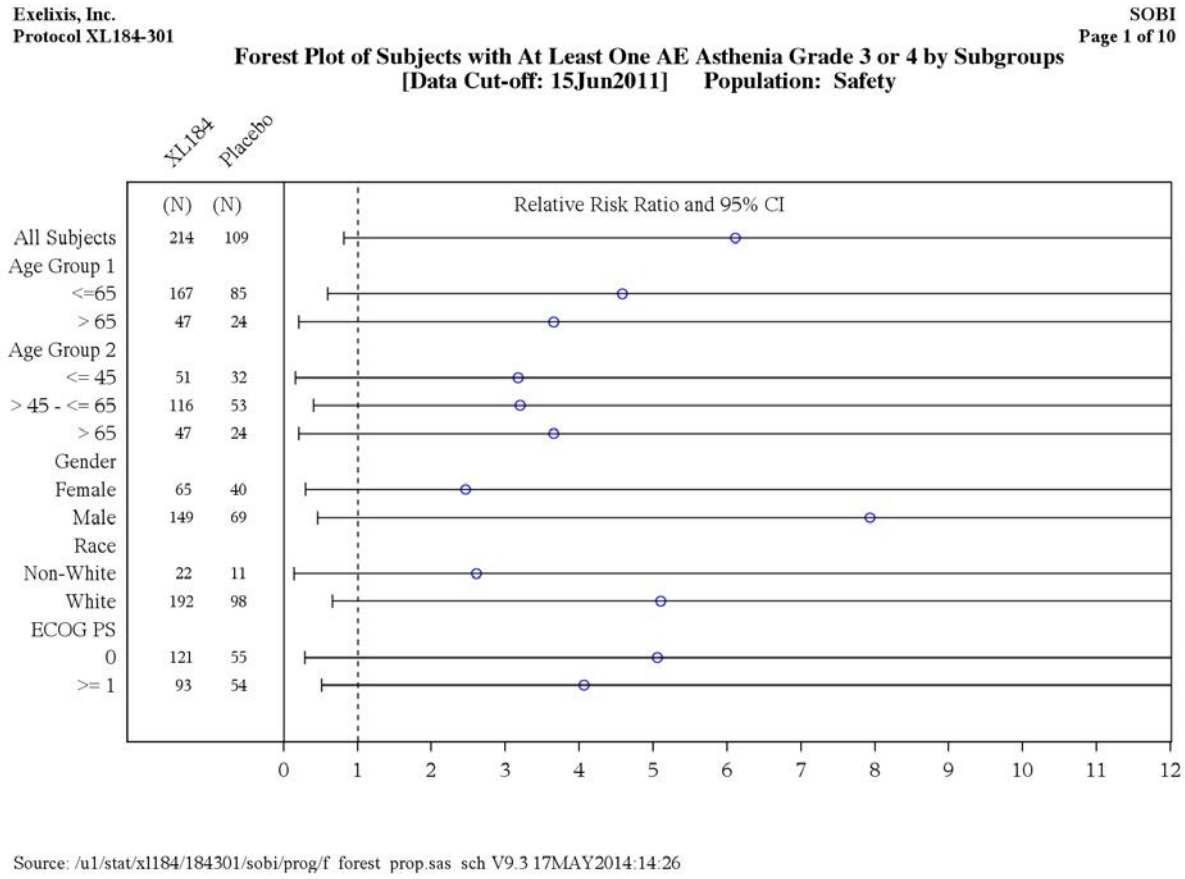


Abbildung 4-370: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie
Quelle: f23_forest_prop_ae34asth.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

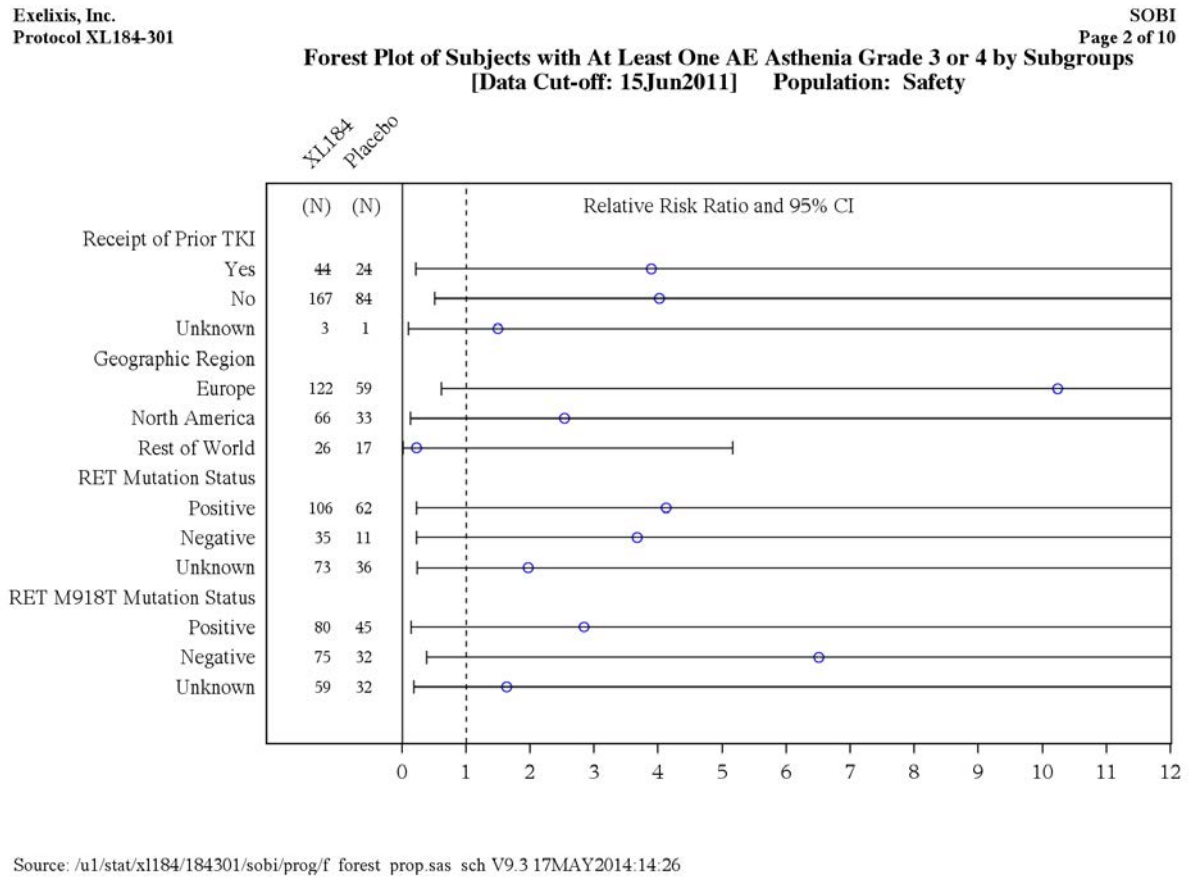


Abbildung 4-371: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie
Quelle: f23_forest_prop_ae34asth.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

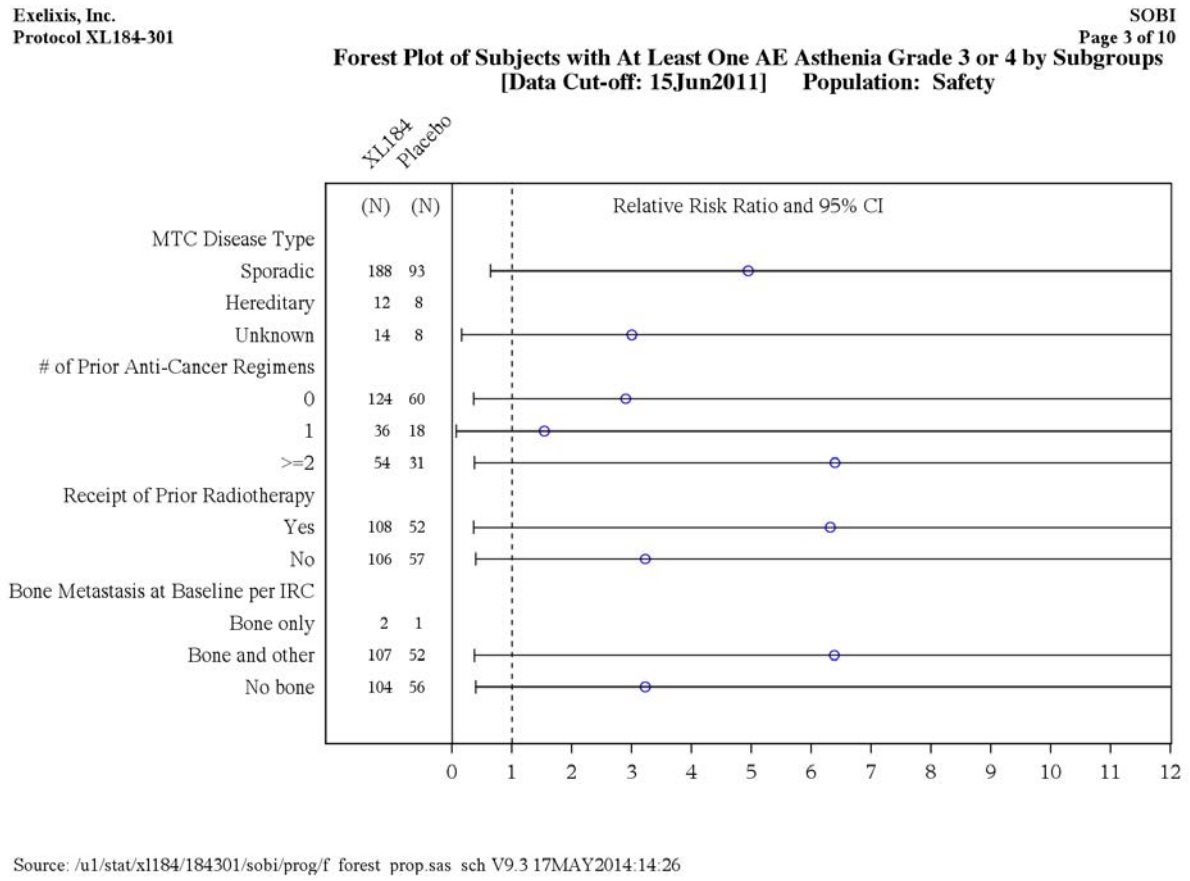


Abbildung 4-372: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie
Quelle: f23_forest_prop_ae34asth.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

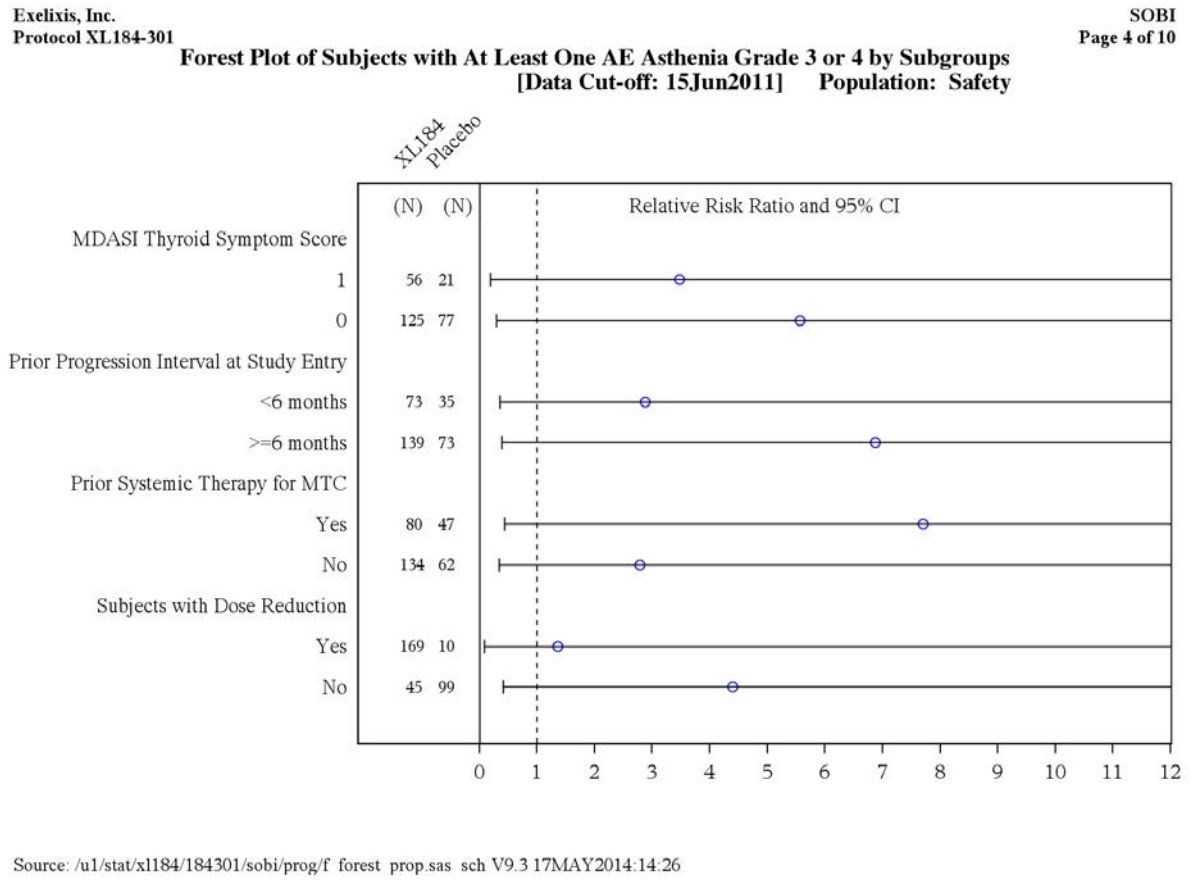


Abbildung 4-373: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie
Quelle: f23_forest_prop_ae34asth.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

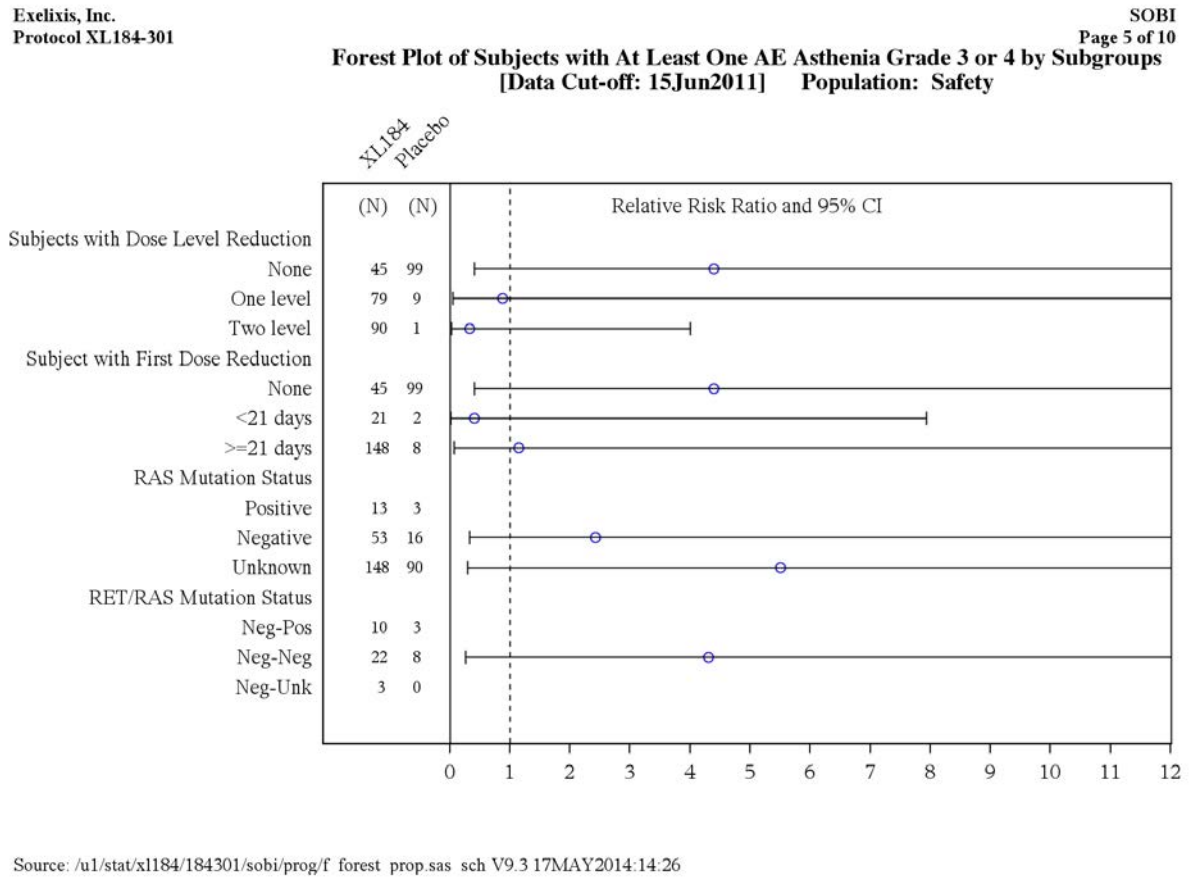


Abbildung 4-374: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie
Quelle: f23_forest_prop_ae34asth.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-382: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Asthenie

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	12 (5,6%)	109	1 (0,9%)	6,42 (0,82; 50,00) 0,076	6,11 (0,81; 46,40) 0,08	0,05 (0,01; 0,08) 0,0429	0,0426 0,0434	
Altersgruppe 1									
									0,5651
< 65	167	9 (5,4%)	85	1 (1,2%)	4,78 (0,60; 38,41) 0,1407	4,58 (0,59; 35,56) 0,1455	0,04 (0,00; 0,08) 0,106	0,1053	
>= 66	47	3 (6,4%)	24	0 (0,0%)	3,85 (0,19; 77,71) 0,9439	3,65 (0,20; 67,83) NE	0,06 (-0,01; 0,13) 0,2092	0,206	
Altersgruppe 2									
									0,6697
<45	51	2 (3,9%)	32	0 (0,0%)	3,28 (0,15; 70,61) 0,9506	3,17 (0,16; 64,04) NE	0,04 (-0,01; 0,09) 0,2597	0,2568	
45 - 65	116	7 (6,0%)	53	1 (1,9%)	3,34 (0,40; 27,85) 0,2652	3,20 (0,40; 25,34) 0,271	0,04 (-0,02; 0,10) 0,2402	0,2388	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	3 (6,4%)	24	0 (0,0%)	3,85 (0,19; 77,71) 0,9439	3,65 (0,20; 67,83) NE	0,06 (-0,01; 0,13) 0,2092	0,206	
Geschlecht									
									0,2376
Frauen	65	4 (6,2%)	40	1 (2,5%)	2,56 (0,28; 23,73) 0,4088	2,46 (0,29; 21,25) 0,4128	0,04 (-0,04; 0,11) 0,3955	0,3932	
Männer	149	8 (5,4%)	69	0 (0,0%)	8,35 (0,48; 146,76) 0,9413	7,93 (0,46; 135,52) NE	0,05 (0,02; 0,09) 0,0504	0,0499	
Ethnie									
									0,6535
Nicht kaukasisch	22	2 (9,1%)	11	0 (0,0%)	2,80 (0,12; 63,59) 0,9546	2,61 (0,14; 50,09) NE	0,09 (-0,03; 0,21) 0,3096	0,3022	
Kaukasisch	192	10 (5,2%)	98	1 (1,0%)	5,33 (0,67; 42,25) 0,1132	5,10 (0,66; 39,30) 0,1175	0,04 (0,00; 0,08) 0,0779	0,0774	
ECOG PS									
									0,4621

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	5 (4,1%)	55	0 (0,0%)	5,24 (0,28; 96,45) 0,9538	5,05 (0,28; 89,74) NE	0,04 (0,01; 0,08) 0,1272	0,1262	
≥1	93	7 (7,5%)	54	1 (1,9%)	4,31 (0,52; 36,05) 0,1772	4,06 (0,51; 32,16) 0,1839	0,06 (-0,01; 0,12) 0,1451	0,1437	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,7775
Ja	44	3 (6,8%)	24	0 (0,0%)	4,13 (0,20; 83,42) 0,9618	3,89 (0,21; 72,29) NE	0,07 (-0,01; 0,14) 0,194	0,1907	
Nein	167	8 (4,8%)	84	1 (1,2%)	4,18 (0,51; 33,96) 0,1813	4,02 (0,51; 31,64) 0,1858	0,04 (-0,00; 0,08) 0,1486	0,1478	
Unbekannt	3	1 (33,3%)	1	0 (0,0%)	1,80 (0,04; 79,42) 0,96	1,50 (0,10; 22,62) NE	0,33 (-0,20; 0,87) 0,5637	0,505	
Geographische Region									
									0,0048
Europa	122	10 (8,2%)	59	0 (0,0%)	11,11 (0,64; 192,85) 0,9561	10,24 (0,61; 171,89) NE	0,08 (0,03; 0,13) 0,0241	0,0237	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	2 (3,0%)	33	0 (0,0%)	2,60 (0,12; 55,66) 0,9544	2,54 (0,13; 51,38) NE	0,03 (-0,01; 0,07) 0,3148	0,3124	
Restliche Welt	26	0 (0%)	17	1 (5,9%)	0,21 (0,01; 5,40) 0,9543	0,22 (0,01; 5,16) NE	-0,06 (-0,17; 0,05) 0,2162	0,2108	
RET-Mutationsstatus									
									0,4657
Positiv	106	3 (2,8%)	62	0 (0,0%)	4,23 (0,21; 83,20) 0,9608	4,12 (0,22; 78,49) NE	0,03 (-0,00; 0,06) 0,1826	0,1813	
Negativ	35	5 (14,3%)	11	0 (0,0%)	4,15 (0,21; 81,12) 0,9604	3,67 (0,22; 61,54) NE	0,14 (0,03; 0,26) 0,1891	0,1842	
Unbekannt	73	4 (5,5%)	36	1 (2,8%)	2,03 (0,22; 18,85) 0,5338	1,97 (0,23; 17,01) 0,5366	0,03 (-0,05; 0,10) 0,5279	0,526	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,3389
Positiv	80	2 (2,5%)	45	0 (0,0%)	2,90 (0,14; 61,70) 0,9524	2,84 (0,14; 57,88) NE	0,03 (-0,01; 0,06) 0,2869	0,285	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	7 (9,3%)	32	0 (0,0%)	7,12 (0,39; 128,44) 0,9469	6,51 (0,38; 110,74) NE	0,09 (0,03; 0,16) 0,0752	0,0738	
Unbekannt	59	3 (5,1%)	32	1 (3,1%)	1,66 (0,17; 16,65) 0,6663	1,63 (0,18; 15,01) 0,6676	0,02 (-0,06; 0,10) 0,665	0,6632	
MTC-Form									
									0,6196
Sporadisch	188	10 (5,3%)	93	1 (1,1%)	5,17 (0,65; 41,00) 0,1201	4,95 (0,64; 38,07) 0,1246	0,04 (0,00; 0,08) 0,0849	0,0843	
Hereditär	12	0 (0%)	8	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Unbekannt	14	2 (14,3%)	8	0 (0,0%)	3,40 (0,14; 80,05) 0,9525	3,00 (0,16; 55,72) NE	0,14 (-0,04; 0,33) 0,2733	0,2622	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,5847
0	124	6 (4,8%)	60	1 (1,7%)	3,00 (0,35; 25,50) 0,3144	2,90 (0,36; 23,58) 0,3186	0,03 (-0,02; 0,08) 0,293	0,2917	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	1 (2,8%)	18	0 (0,0%)	1,56 (0,06; 40,30) 0,952	1,54 (0,07; 36,04) NE	0,03 (-0,03; 0,08) 0,4795	0,4754	
2	54	5 (9,3%)	31	0 (0,0%)	7,00 (0,37; 131,00) 0,9499	6,40 (0,37; 111,99) NE	0,09 (0,02; 0,17) 0,0826	0,0807	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,356
Ja	108	6 (5,6%)	52	0 (0,0%)	6,66 (0,37; 120,48) 0,9484	6,32 (0,36; 110,12) NE	0,06 (0,01; 0,10) 0,0842	0,0832	
Nein	106	6 (5,7%)	57	1 (1,8%)	3,36 (0,39; 28,62) 0,2675	3,23 (0,40; 26,15) 0,2725	0,04 (-0,02; 0,09) 0,2422	0,2408	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,3544
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	6 (5,6%)	52	0 (0,0%)	6,72 (0,37; 121,68) 0,9482	6,38 (0,37; 111,13) NE	0,06 (0,01; 0,10) 0,0827	0,0817	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	6 (5,8%)	56	1 (1,8%)	3,37 (0,40; 28,70) 0,2667	3,23 (0,40; 26,17) 0,2719	0,04 (-0,02; 0,10) 0,2415	0,24	
MDASI-THY- Symptomscores									
									NE
Hoch	56	4 (7,1%)	21	0 (0,0%)	3,69 (0,19; 71,45) 0,9617	3,47 (0,19; 61,88) NE	0,07 (0,00; 0,14) 0,2114	0,2084	
Niedrig	125	4 (3,2%)	77	0 (0,0%)	5,74 (0,30; 108,11) 0,9539	5,57 (0,30; 102,08) NE	0,03 (0,00; 0,06) 0,1137	0,1129	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,3204
<6 Monate	73	6 (8,2%)	35	1 (2,9%)	3,04 (0,35; 26,32) 0,3117	2,88 (0,36; 22,99) 0,319	0,05 (-0,03; 0,14) 0,2917	0,2895	
≥ 6 Monate	139	6 (4,3%)	73	0 (0,0%)	7,16 (0,40; 128,85) 0,9467	6,87 (0,39; 120,30) NE	0,04 (0,01; 0,08) 0,0724	0,0717	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,2836

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	6 (7,5%)	47	0 (0,0%)	8,29 (0,46; 150,54) 0,9446	7,70 (0,44; 133,74) NE	0,07 (0,02; 0,13) 0,0554	0,0544	
Nein	134	6 (4,5%)	62	1 (1,6%)	2,86 (0,34; 24,28) 0,3358	2,78 (0,34; 22,57) 0,3396	0,03 (-0,02; 0,08) 0,3161	0,3149	
RAS Mutationsstatus									
									0,3612
Positiv	13	0 (0%)	3	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Negativ	53	8 (15,1%)	16	1 (6,3%)	2,67 (0,31; 23,11) 0,3734	2,42 (0,33; 17,89) 0,3881	0,09 (-0,06; 0,24) 0,3607	0,3572	
Unbekannt	148	4 (2,7%)	90	0 (0,0%)	5,64 (0,30; 105,94) 0,9541	5,50 (0,30; 100,91) NE	0,03 (0,00; 0,05) 0,1165	0,1157	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	0 (0%)	3	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	5 (22,7%)	8	0 (0,0%)	5,34 (0,26; 108,26) 0,9584	4,30 (0,26; 70,12) NE	0,23 (0,05; 0,40) 0,1464	0,1396	
Neg-Unb	3	0 (0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: 140505_Sobi_MTC_T_propsub_ae34asth_Sub.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

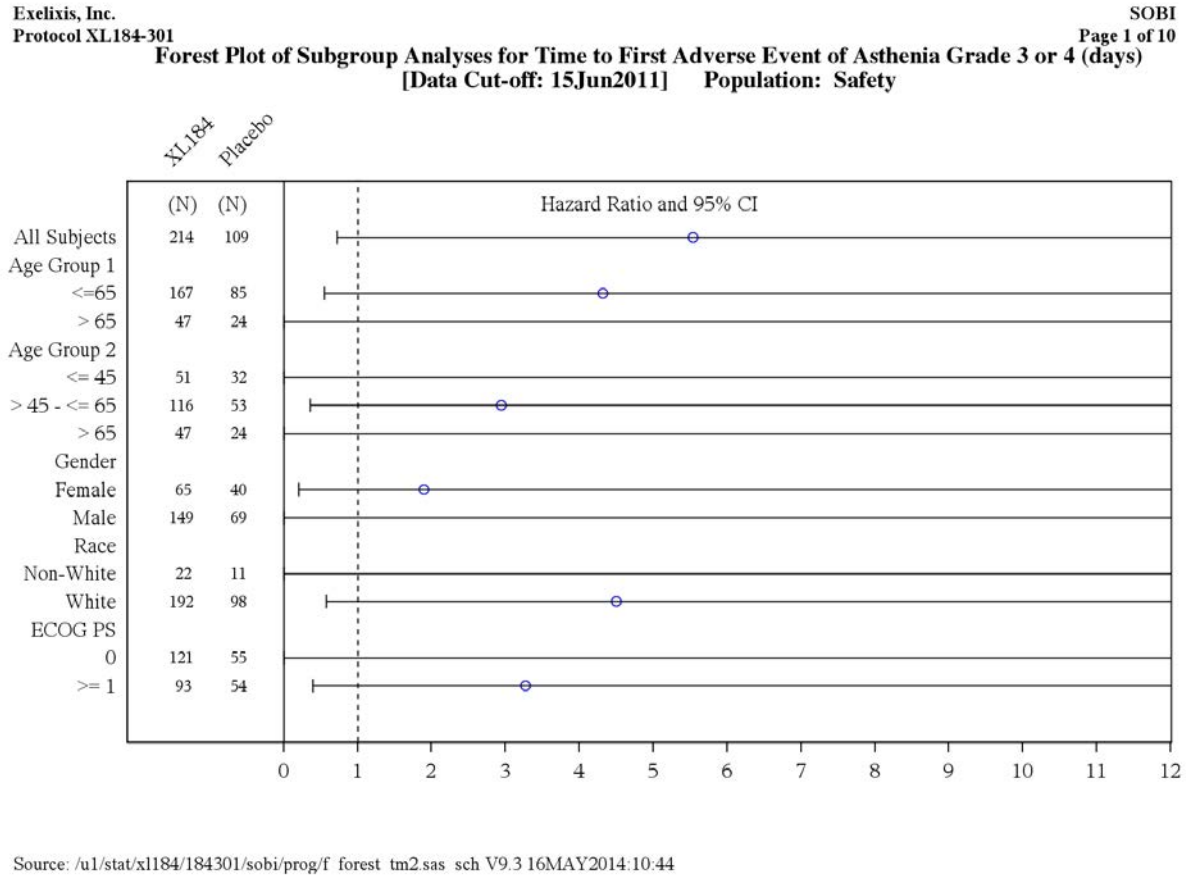


Abbildung 4-375: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie

Quelle: f43_forest_f34asth

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

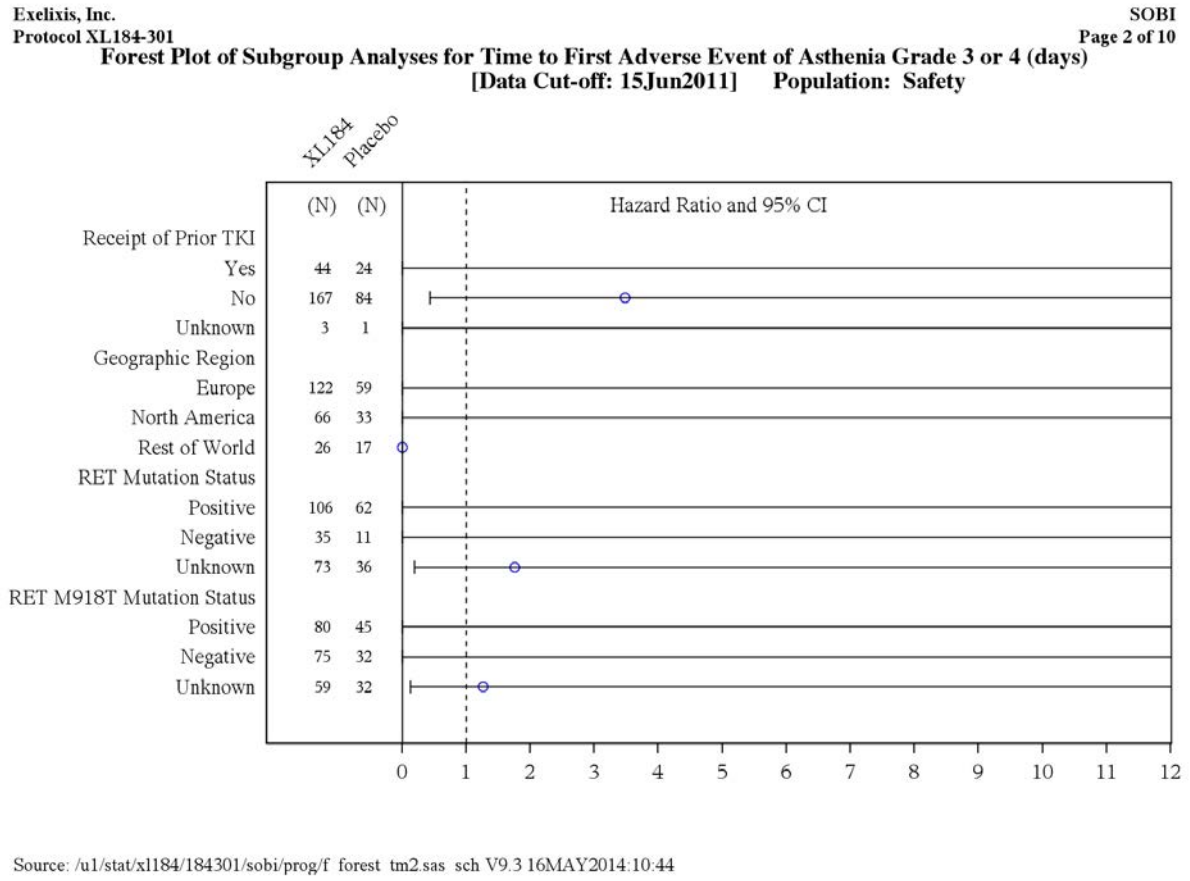


Abbildung 4-376: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie

Quelle: f43_forest_f34asth

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

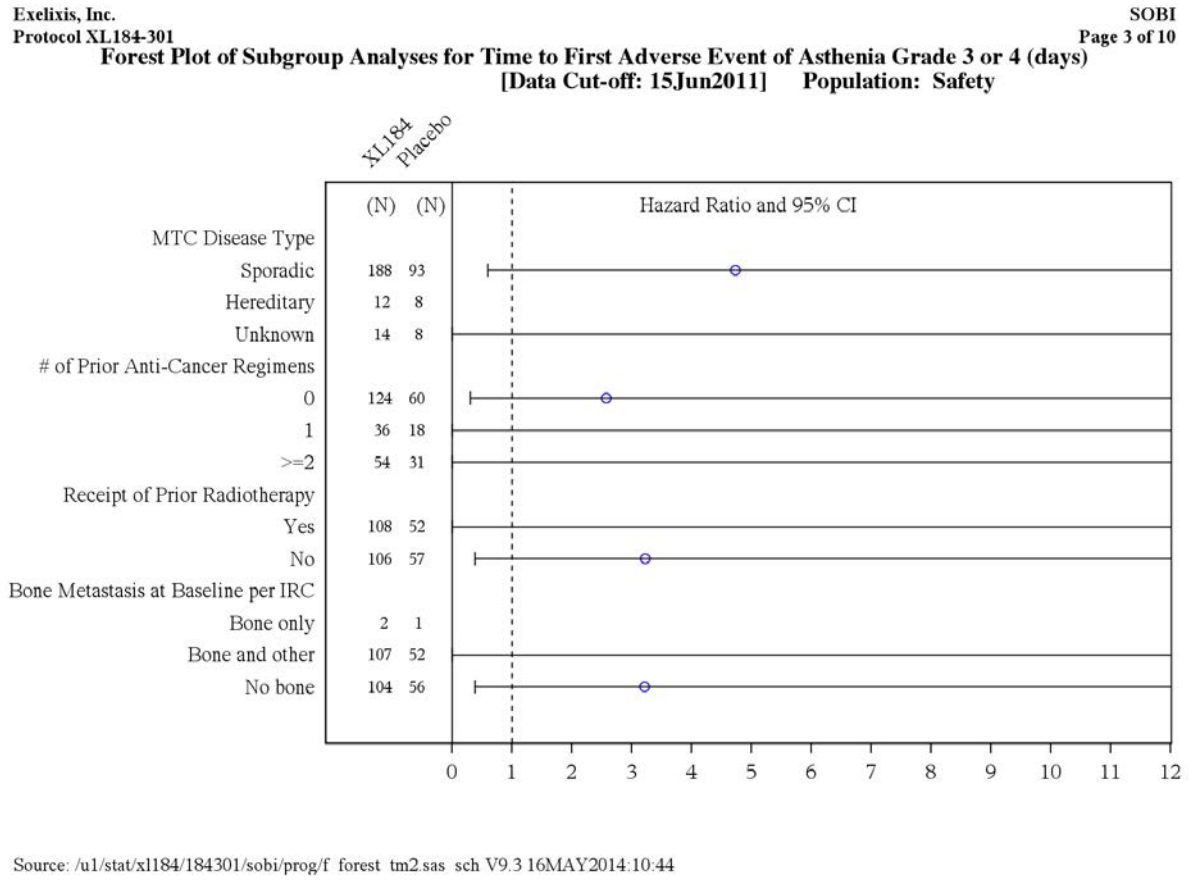


Abbildung 4-377: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie

Quelle: f43_forest_f34asth

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

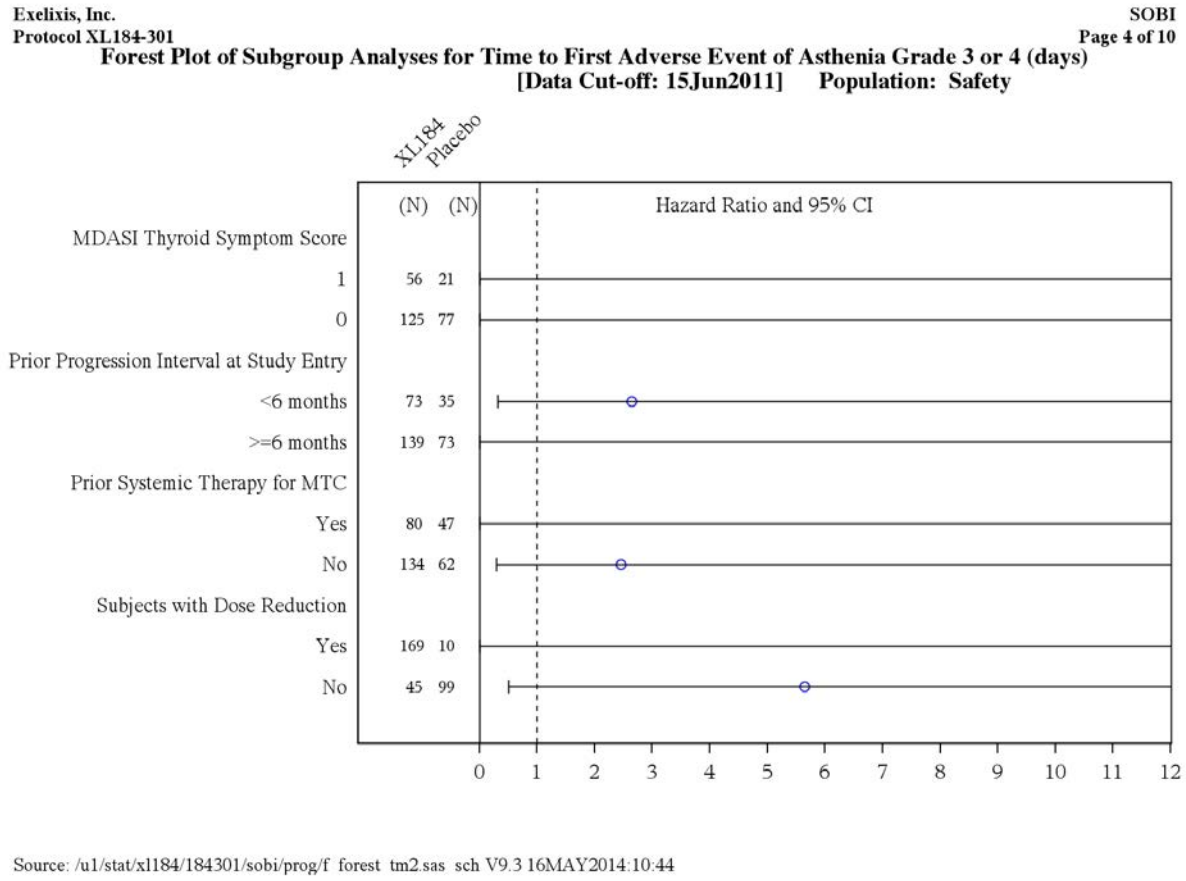


Abbildung 4-378: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie

Quelle: f43_forest_f34asth

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

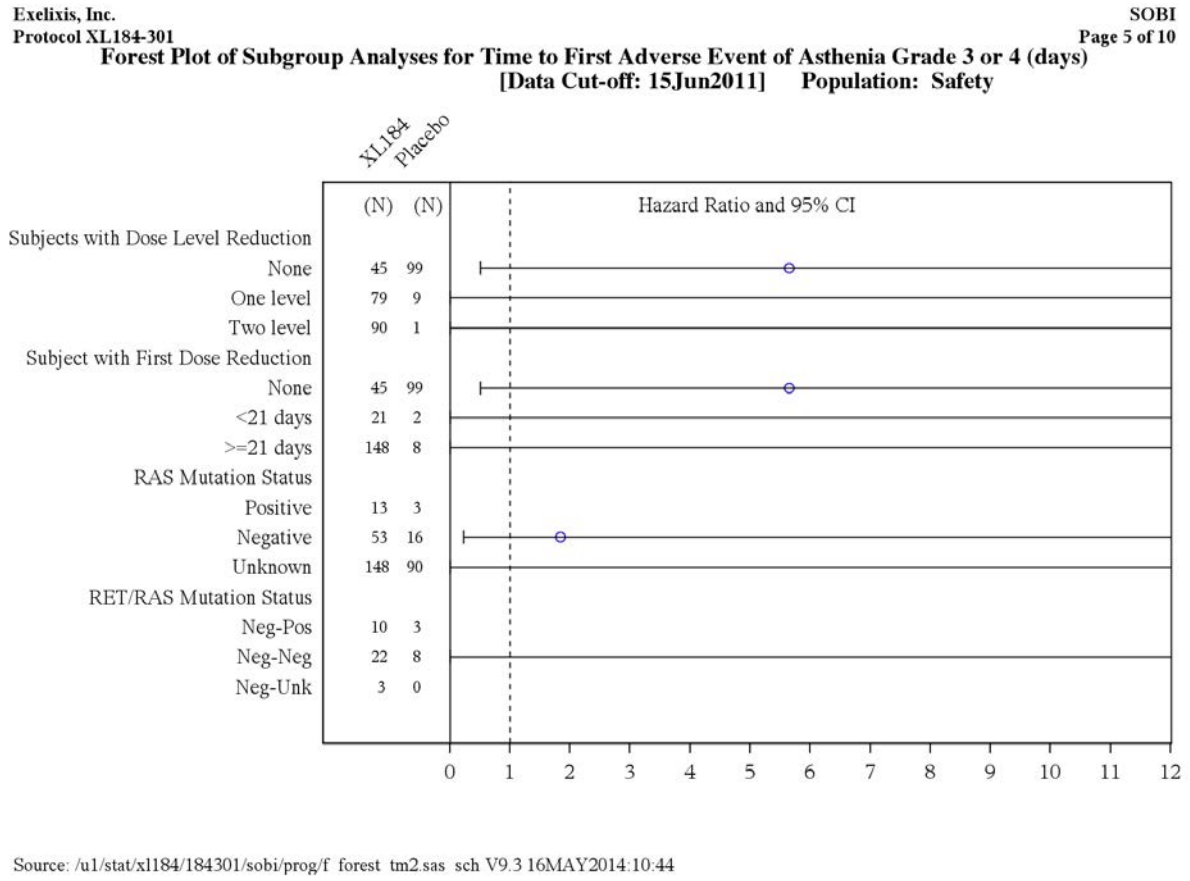


Abbildung 4-379: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie

Quelle: f43_forest_f34asth

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-383: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Asthenie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	9(5,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	1(1,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1307	4,32(0,55;34,19)	0,994
> 65	47	3(6,4%)	n. b.(469,0;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2639	163E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	2(3,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2707	196E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	7(6,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2914	2,94(0,36;24,10)	
> 65	47	3(6,4%)	n. b.(469,0;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2639	163E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	4(6,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	1(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5700	1,89(0,20;17,69)	0,994
Männer	149	8(5,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0587	165E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3238	171E5(0,00;)	0,994
Kaukasisch	192	10(5,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	1(1,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1173	4,50(0,57;35,40)	
ECOG-PS									
0	121	5(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1221	169E5(0,00;)	0,992
≥1	93	7(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2438	3,27(0,40;27,00)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	3(6,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1948	186E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	8(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	1(1,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2111	3,49(0,43;28,05)	
Unbekannt	3	1(33,3%)	n. b.(37,0;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	128E6(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	10(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0305	169E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	2(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4173	152E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	1(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2253	0,00(0,00;)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1778	196E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	5(14,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2762	135E5(0,00;)	
Unbekannt	73	4(5,5%)	n. b.(469,0;n. b.)	36	1(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6096	1,76(0,20;15,85)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	2(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2948	184E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	7(9,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0920	157E5(0,00;)	
Unbekannt	59	3(5,1%)	n. b.(469,0;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8433	1,26(0,13;12,69)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	10(5,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	1(1,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1022	4,74(0,60;37,07)	1,000
Hereditär	12	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	14	2(14,3%)	n. b.(469,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4450	191E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	6(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3646	2,58(0,31;21,53)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	1(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4576	184E5(0,00;)	
≥2	54	5(9,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1060	183E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	6(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1399	161E5(0,00;)	0,992
Nein	106	6(5,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2506	3,23(0,39;26,83)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	6(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1382	159E5(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	6(5,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2525	3,22(0,39;26,71)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	4(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2055	154E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	4(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1552	184E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	6(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3501	2,65(0,32;22,09)	0,991
≥ 6 Monate	139	6(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1010	173E5(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	6(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0659	191E5(0,00;)	0,992

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	134	6(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3901	2,46(0,29;20,58)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	8(15,1%)	n. b.(469,0;n. b.)	16	1(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5658	1,84(0,22;15,15)	
Unbekannt	148	4(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1157	198E5(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,999
Neg-Neg	22	5(22,7%)	n. b.(169,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2342	146E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_43.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

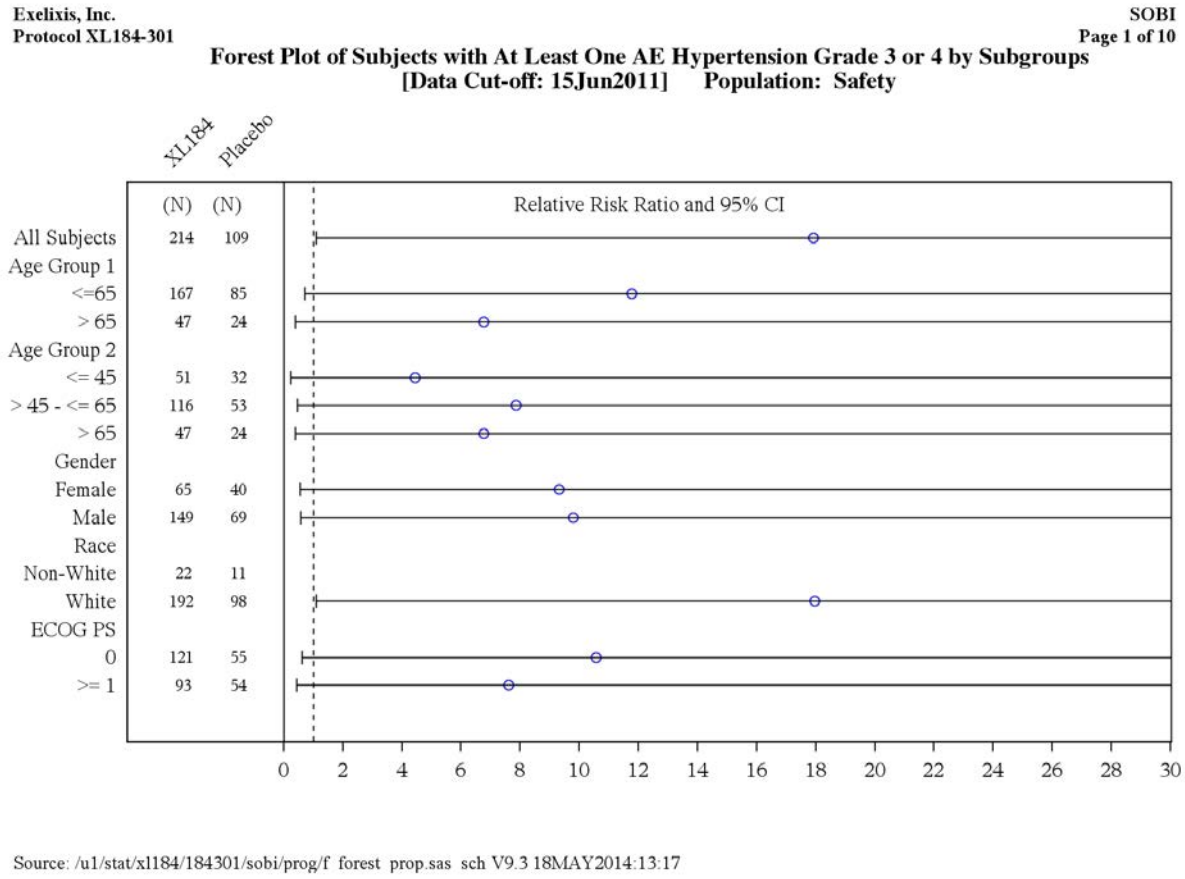


Abbildung 4-380: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie
Quelle: f24_forest_prop_ae34ht.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

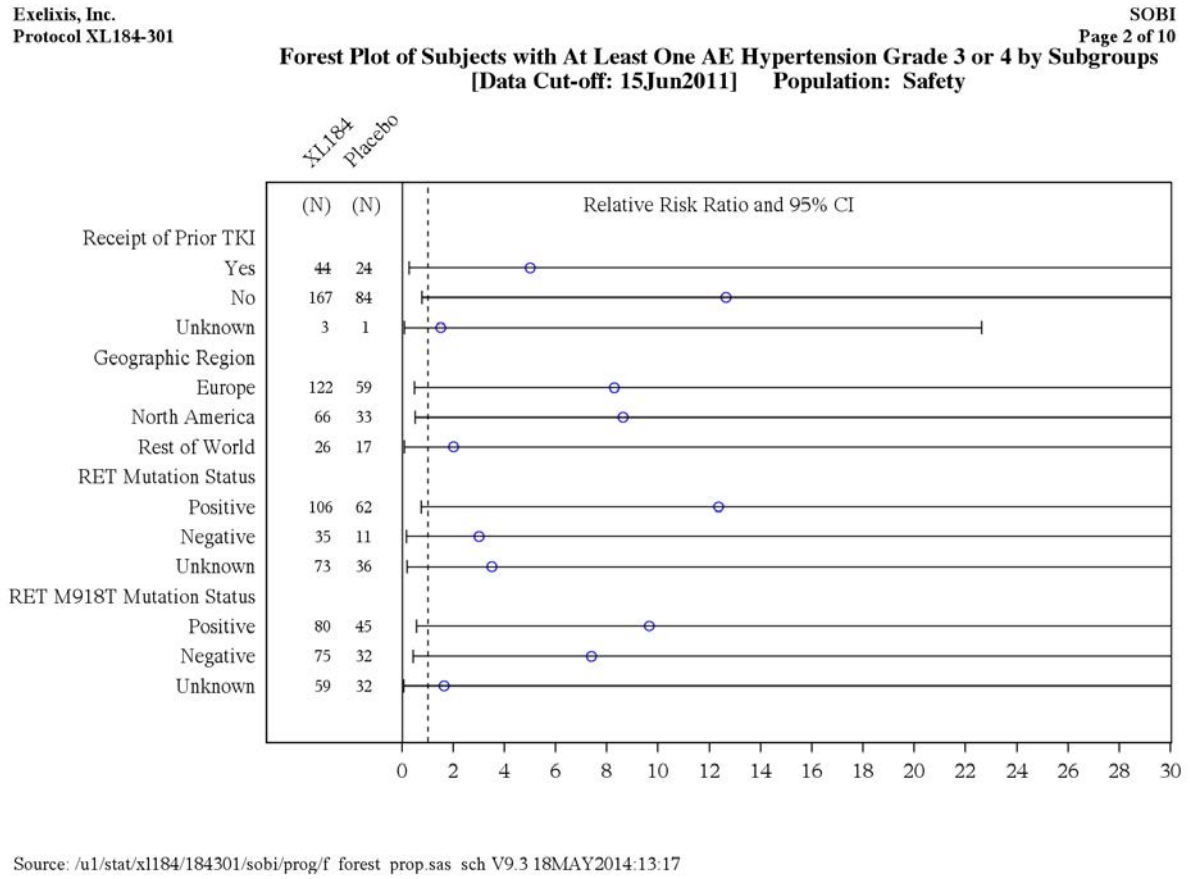


Abbildung 4-381: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie
Quelle: f24_forest_prop_ae34ht.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

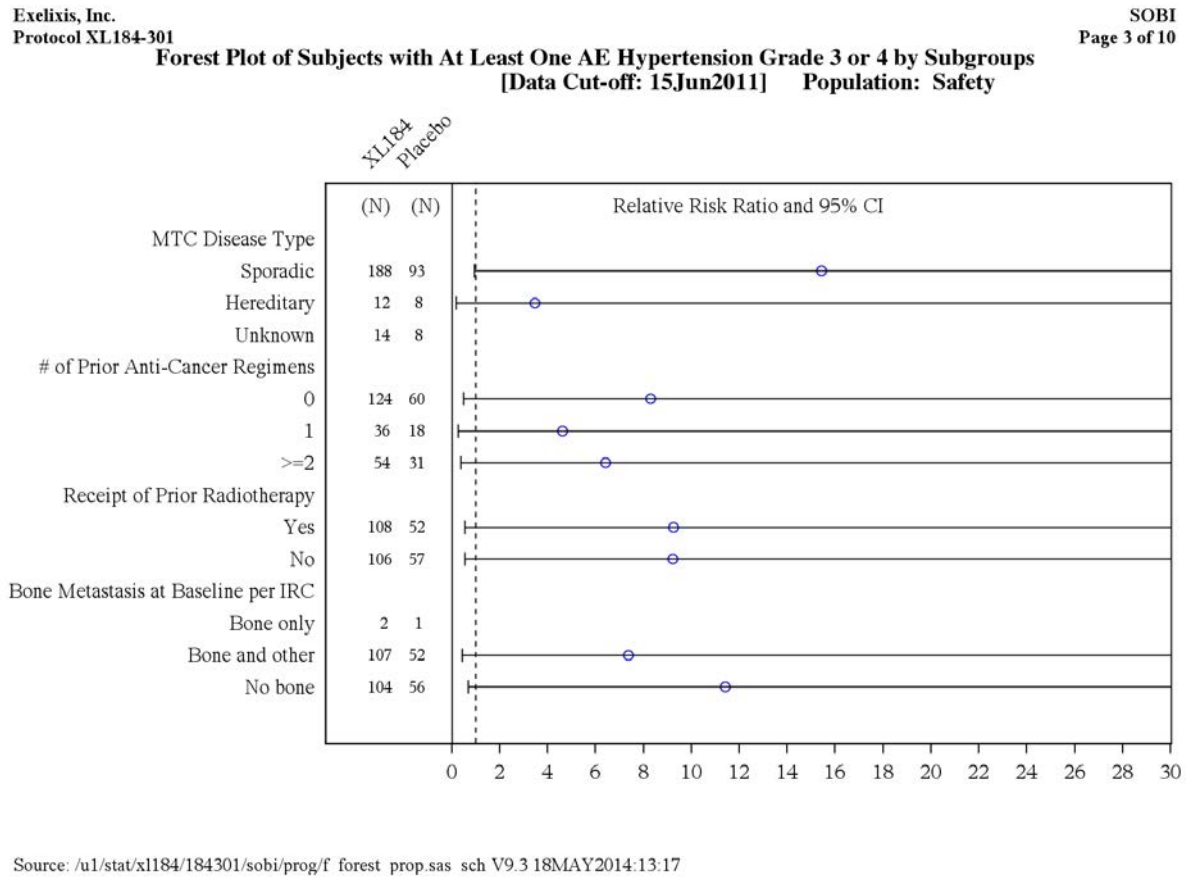


Abbildung 4-382: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie
Quelle: f24_forest_prop_ae34ht.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

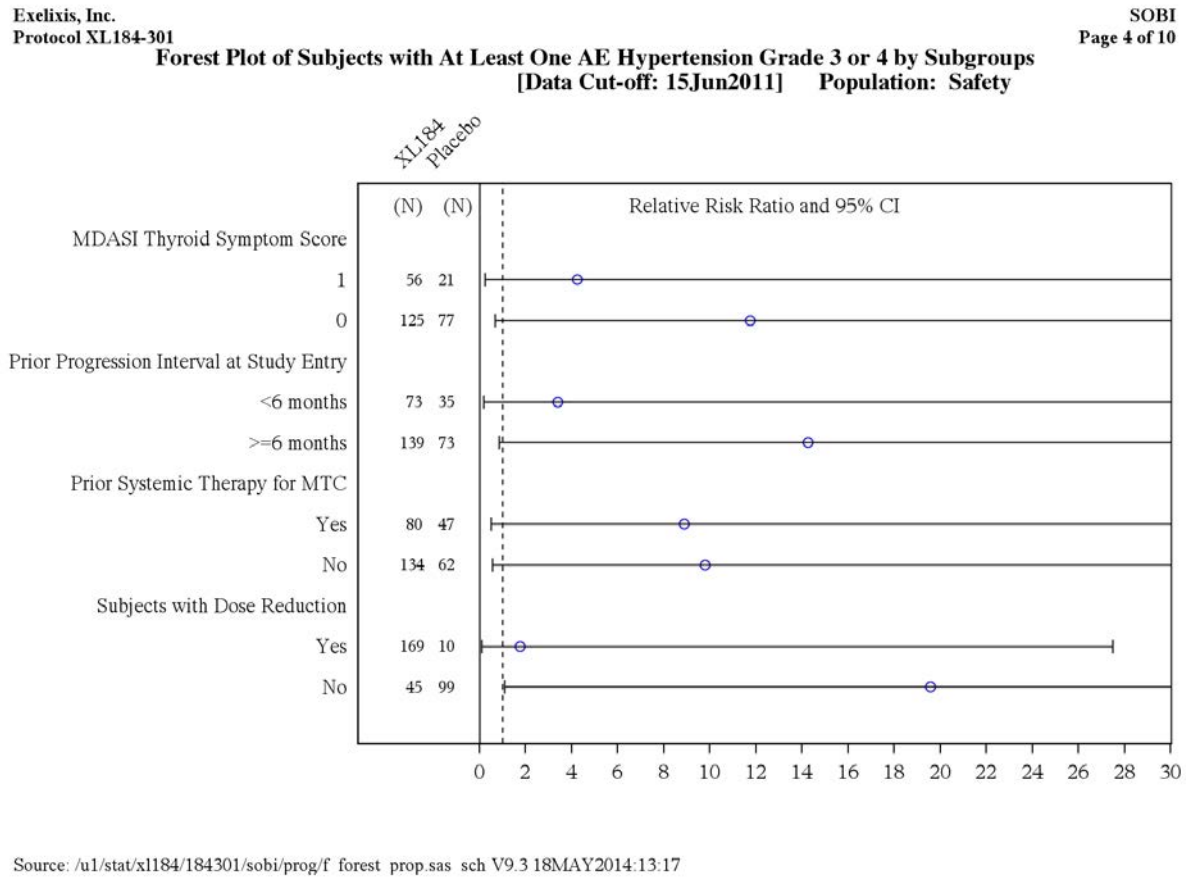


Abbildung 4-383: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie
Quelle: f24_forest_prop_ae34ht.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

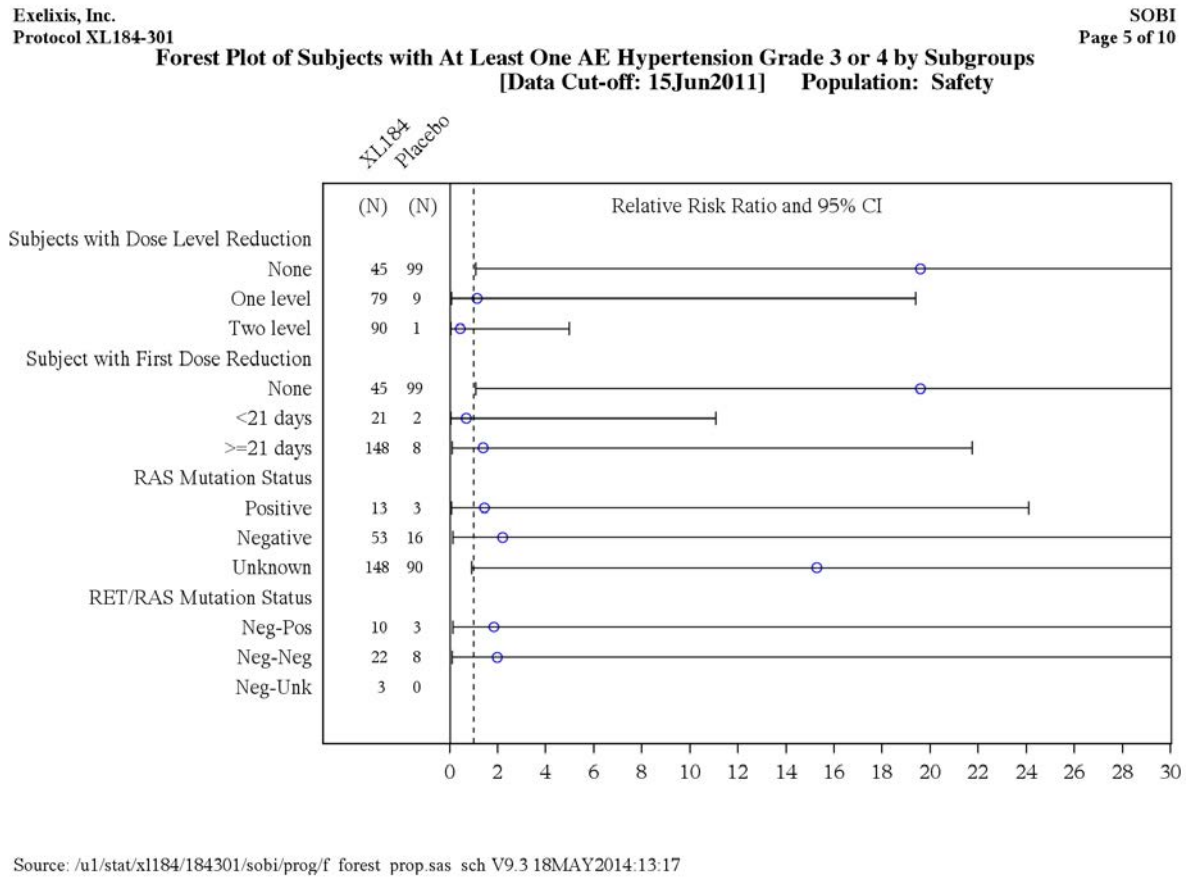


Abbildung 4-384: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie
Quelle: f24_forest_prop_ae34ht.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-384: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Hypertonie

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NE
	214	17 (7,9%)	109	0 (0,0%)	19,41 (1,16; 325,82) 0,9417	17,91 (1,09; 294,98) NE	0,08 (0,04; 0,12) 0,0025	0,0025 0,0024	
Altersgruppe 1									
									NE
≤ 65	167	11 (6,6%)	85	0 (0,0%)	12,57 (0,73; 215,86) 0,953	11,77 (0,70; 197,42) NE	0,07 (0,03; 0,10) 0,0157	0,0155	
≥ 66	47	6 (12,8%)	24	0 (0,0%)	7,67 (0,41; 142,22) 0,9476	6,77 (0,40; 115,37) NE	0,13 (0,03; 0,22) 0,0693	0,0673	
Altersgruppe 2									
									NE
<45	51	3 (5,9%)	32	0 (0,0%)	4,69 (0,23; 93,87) 0,9599	4,44 (0,24; 83,27) NE	0,06 (-0,01; 0,12) 0,1648	0,1623	
45 - 65	116	8 (6,9%)	53	0 (0,0%)	8,38 (0,47; 147,98) 0,9416	7,85 (0,46; 133,47) NE	0,07 (0,02; 0,12) 0,0508	0,0501	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	6 (12,8%)	24	0 (0,0%)	7,67 (0,41; 142,22) 0,9476	6,77 (0,40; 115,37) NE	0,13 (0,03; 0,22) 0,0693	0,0673	
Geschlecht									
									NE
Frauen	65	7 (10,8%)	40	0 (0,0%)	10,38 (0,58; 186,97) 0,9394	9,32 (0,55; 158,86) NE	0,11 (0,03; 0,18) 0,0325	0,0317	
Männer	149	10 (6,7%)	69	0 (0,0%)	10,46 (0,60; 181,16) 0,9567	9,80 (0,58; 164,88) NE	0,07 (0,03; 0,11) 0,0279	0,0276	
Ethnie									
									NE
Nicht kaukasisch	22	0 (0%)	11	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Kaukasisch	192	17 (8,9%)	98	0 (0,0%)	19,64 (1,17; 330,20) 0,9417	17,95 (1,09; 295,43) NE	0,09 (0,05; 0,13) 0,0024	0,0024	
ECOG PS									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	11 (9,1%)	55	0 (0,0%)	11,55 (0,67; 199,65) 0,955	10,56 (0,63; 176,01) NE	0,09 (0,04; 0,14) 0,0213	0,0209	
≥1	93	6 (6,5%)	54	0 (0,0%)	8,10 (0,45; 146,61) 0,9448	7,61 (0,44; 132,44) NE	0,06 (0,01; 0,11) 0,0575	0,0567	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									NE
Ja	44	4 (9,1%)	24	0 (0,0%)	5,44 (0,28; 105,54) 0,956	5,00 (0,28; 89,12) NE	0,09 (0,01; 0,18) 0,1307	0,1279	
Nein	167	12 (7,2%)	84	0 (0,0%)	13,59 (0,79; 232,31) 0,9512	12,65 (0,76; 211,07) NE	0,07 (0,03; 0,11) 0,012	0,0118	
Unbekannt	3	1 (33,3%)	1	0 (0,0%)	1,80 (0,04; 79,42) 0,96	1,50 (0,10; 22,62) NE	0,33 (-0,20; 0,87) 0,5637	0,505	
Geographische Region									
									NE
Europa	122	8 (6,6%)	59	0 (0,0%)	8,83 (0,50; 155,70) 0,9404	8,29 (0,49; 141,29) NE	0,07 (0,02; 0,11) 0,0448	0,0442	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	8 (12,1%)	33	0 (0,0%)	9,74 (0,54; 174,05) 0,9399	8,63 (0,51; 145,04) NE	0,12 (0,04; 0,20) 0,0379	0,037	
Restliche Welt	26	1 (3,8%)	17	0 (0,0%)	2,06 (0,08; 53,52) 0,9471	2,00 (0,09; 46,42) NE	0,04 (-0,04; 0,11) 0,4187	0,4133	
RET-Mutationsstatus									
									NE
Positiv	106	10 (9,4%)	62	0 (0,0%)	13,60 (0,78; 236,27) 0,953	12,36 (0,74; 207,42) NE	0,09 (0,04; 0,15) 0,0129	0,0126	
Negativ	35	4 (11,4%)	11	0 (0,0%)	3,29 (0,16; 65,91) 0,9645	3,00 (0,17; 51,75) NE	0,11 (0,01; 0,22) 0,2458	0,2406	
Unbekannt	73	3 (4,1%)	36	0 (0,0%)	3,62 (0,18; 72,07) 0,9445	3,50 (0,19; 65,99) NE	0,04 (-0,00; 0,09) 0,2195	0,2174	
RET M918T Mutationsstatus									
									NE
Positiv	80	8 (10,0%)	45	0 (0,0%)	10,67 (0,60; 189,33) 0,9372	9,65 (0,57; 163,45) NE	0,10 (0,03; 0,17) 0,029	0,0283	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	8 (10,7%)	32	0 (0,0%)	8,19 (0,46; 146,21) 0,9433	7,38 (0,44; 124,18) NE	0,11 (0,04; 0,18) 0,0559	0,0548	
Unbekannt	59	1 (1,7%)	32	0 (0,0%)	1,67 (0,07; 42,10) 0,9505	1,65 (0,07; 39,37) NE	0,02 (-0,02; 0,05) 0,4615	0,459	
MTC-Form									
									NE
Sporadisch	188	15 (8,0%)	93	0 (0,0%)	16,71 (0,99; 282,35) 0,9458	15,42 (0,93; 254,88) NE	0,08 (0,04; 0,12) 0,0052	0,0051	
Hereditär	12	2 (16,7%)	8	0 (0,0%)	4,05 (0,17; 96,19) 0,9499	3,46 (0,19; 63,86) NE	0,17 (-0,04; 0,38) 0,2355	0,2235	
Unbekannt	14	0 (0%)	8	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									NE
0	124	8 (6,5%)	60	0 (0,0%)	8,83 (0,50; 155,55) 0,9403	8,30 (0,49; 141,38) NE	0,06 (0,02; 0,11) 0,0448	0,0443	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	4 (11,1%)	18	0 (0,0%)	5,12 (0,26; 100,56) 0,9574	4,62 (0,26; 81,42) NE	0,11 (0,01; 0,21) 0,1454	0,1416	
2	54	5 (9,3%)	31	0 (0,0%)	7,00 (0,37; 131,00) 0,9499	6,40 (0,37; 111,99) NE	0,09 (0,02; 0,17) 0,0826	0,0807	
Vorausgehende Radiotherapie									
									NE
Ja	108	9 (8,3%)	52	0 (0,0%)	10,03 (0,57; 175,65) 0,9584	9,24 (0,55; 155,74) NE	0,08 (0,03; 0,14) 0,0327	0,0321	
Nein	106	8 (7,5%)	57	0 (0,0%)	9,92 (0,56; 175,14) 0,9381	9,21 (0,54; 156,81) NE	0,08 (0,03; 0,13) 0,034	0,0334	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									NE
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	7 (6,5%)	52	0 (0,0%)	7,84 (0,44; 139,88) 0,9441	7,36 (0,43; 126,47) NE	0,07 (0,02; 0,11) 0,06	0,0592	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	10 (9,6%)	56	0 (0,0%)	12,56 (0,72; 218,39) 0,9544	11,40 (0,68; 191,00) NE	0,10 (0,04; 0,15) 0,0169	0,0165	
MDASI-THY- Symptomscores									
									NE
Hoch	56	5 (8,9%)	21	0 (0,0%)	4,59 (0,24; 86,73) 0,9573	4,25 (0,24; 73,61) NE	0,09 (0,01; 0,16) 0,1595	0,1568	
Niedrig	125	9 (7,2%)	77	0 (0,0%)	12,64 (0,73; 220,33) 0,9545	11,76 (0,69; 199,26) NE	0,07 (0,03; 0,12) 0,0163	0,016	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									NE
<6 Monate	73	3 (4,1%)	35	0 (0,0%)	3,52 (0,18; 70,13) 0,9451	3,41 (0,18; 64,18) NE	0,04 (-0,00; 0,09) 0,226	0,2239	
≥ 6 Monate	139	13 (9,4%)	73	0 (0,0%)	15,69 (0,92; 267,78) 0,9485	14,27 (0,86; 236,71) NE	0,09 (0,05; 0,14) 0,0071	0,007	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									NE

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	7 (8,8%)	47	0 (0,0%)	9,69 (0,54; 173,71) 0,9403	8,89 (0,52; 152,20) NE	0,09 (0,03; 0,15) 0,0377	0,037	
Nein	134	10 (7,5%)	62	0 (0,0%)	10,54 (0,61; 182,85) 0,9568	9,80 (0,58; 164,62) NE	0,07 (0,03; 0,12) 0,0276	0,0272	
RAS Mutationsstatus									
									NE
Positiv	13	2 (15,4%)	3	0 (0,0%)	1,52 (0,06; 39,78) 0,9669	1,43 (0,08; 24,10) NE	0,15 (-0,04; 0,35) 0,4819	0,4677	
Negativ	53	3 (5,7%)	16	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 46,63) 0,9542	2,20 (0,12; 40,56) NE	0,06 (-0,01; 0,12) 0,3341	0,3305	
Unbekannt	148	12 (8,1%)	90	0 (0,0%)	16,58 (0,97; 283,46) 0,9478	15,27 (0,91; 254,79) NE	0,08 (0,04; 0,13) 0,0057	0,0056	
RET-RAS Mutationsstatus									
									NE
Neg-Pos	10	2 (20,0%)	3	0 (0,0%)	2,06 (0,08; 54,80) 0,9633	1,82 (0,11; 30,27) NE	0,20 (-0,05; 0,45) 0,4185	0,3997	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	2 (9,1%)	8	0 (0,0%)	2,07 (0,09; 47,89) 0,9598	1,96 (0,10; 36,90) NE	0,09 (-0,03; 0,21) 0,3855	0,3774	
Neg-Unb	3	0 (0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ht.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

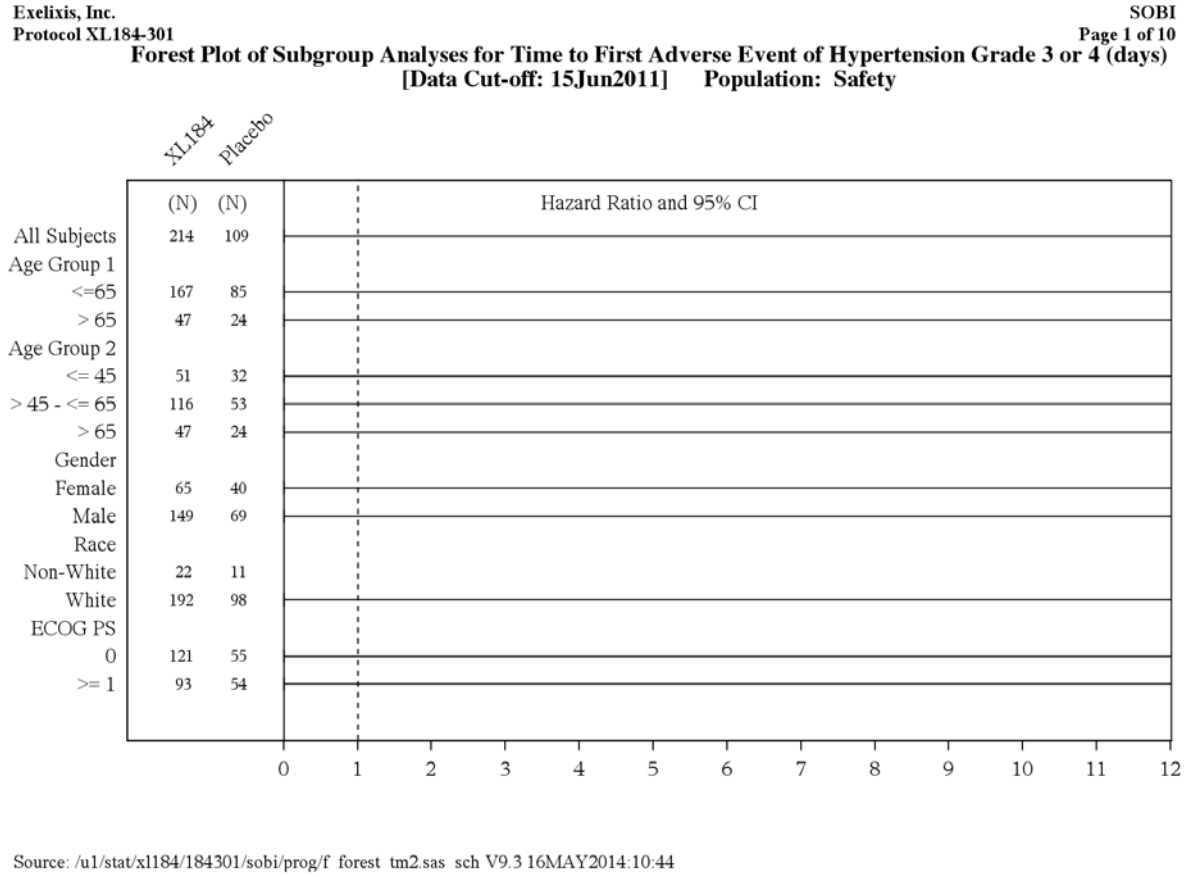


Abbildung 4-385: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie

Quelle: f44_forest_f34ht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

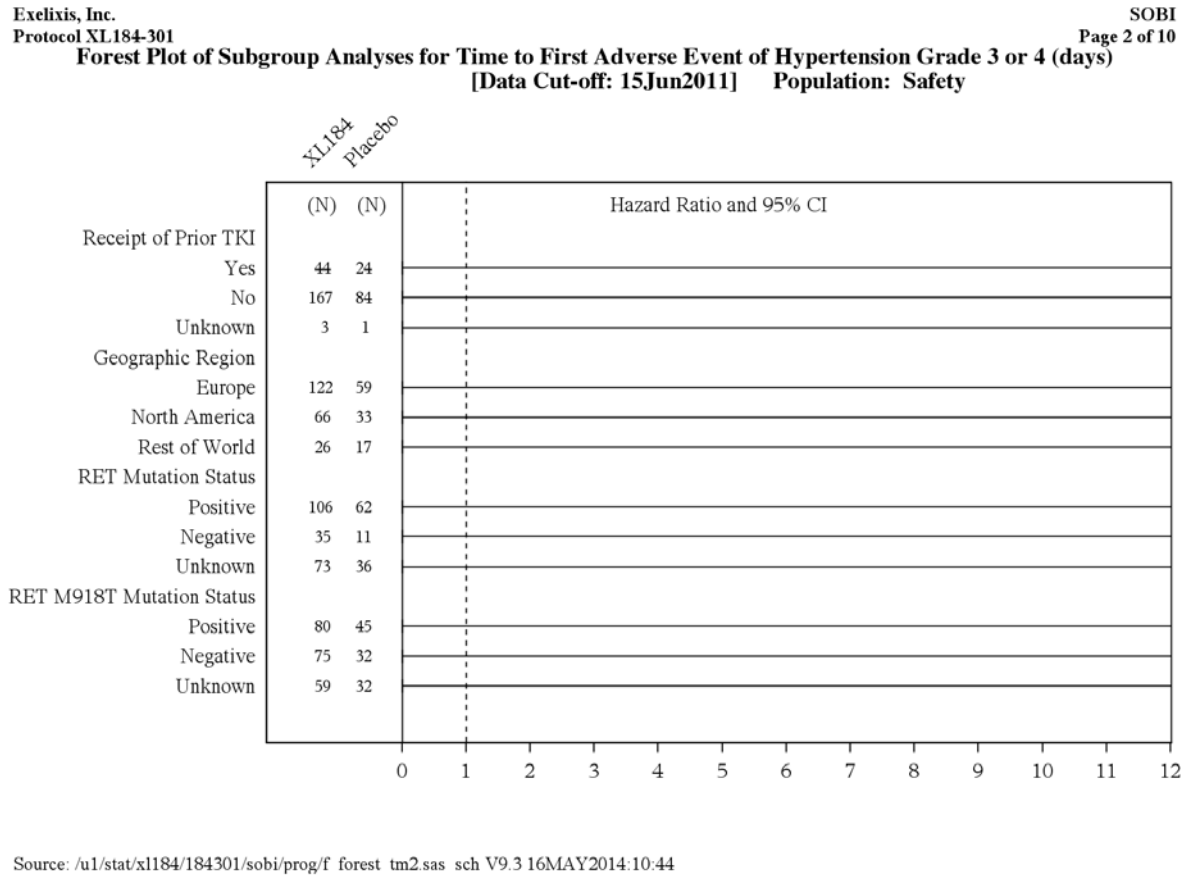


Abbildung 4-386: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie

Quelle: f44_forest_f34ht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

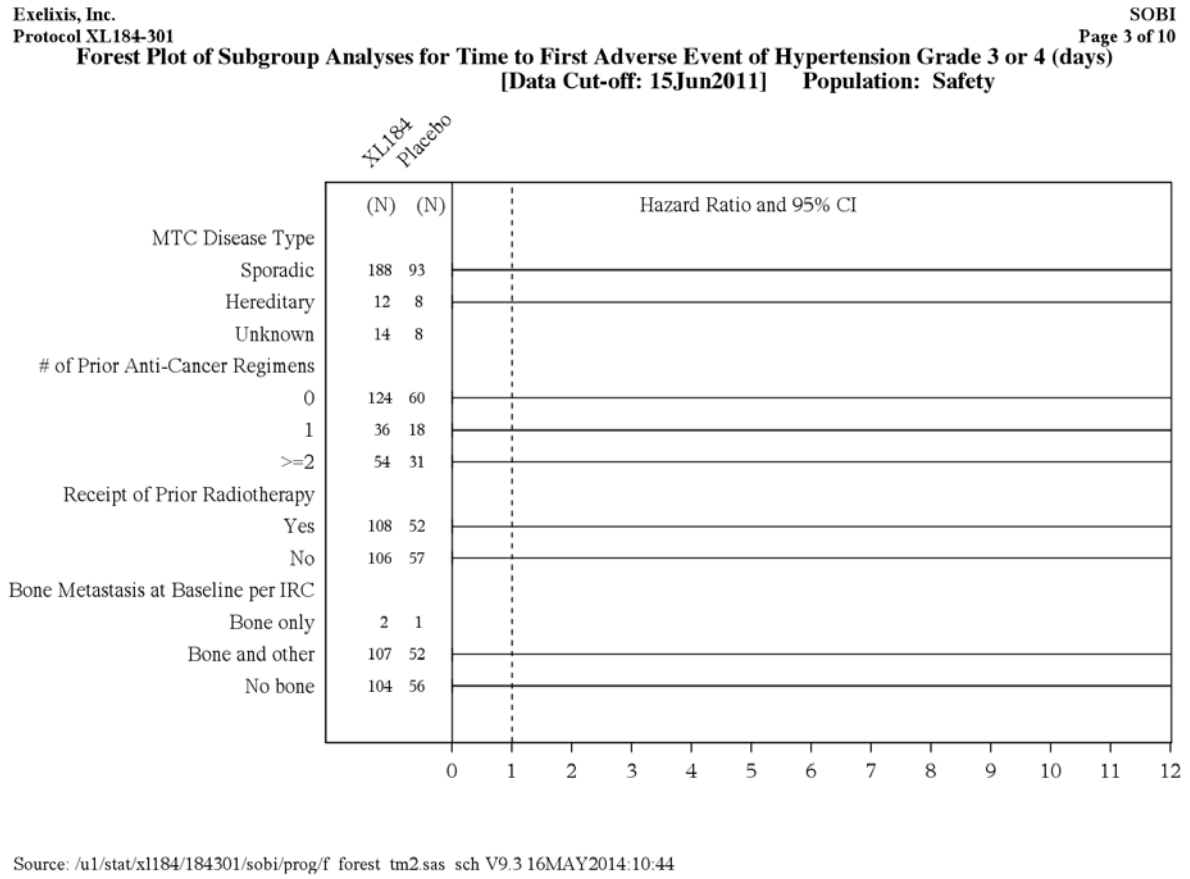


Abbildung 4-387: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie

Quelle: f44_forest_f34ht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

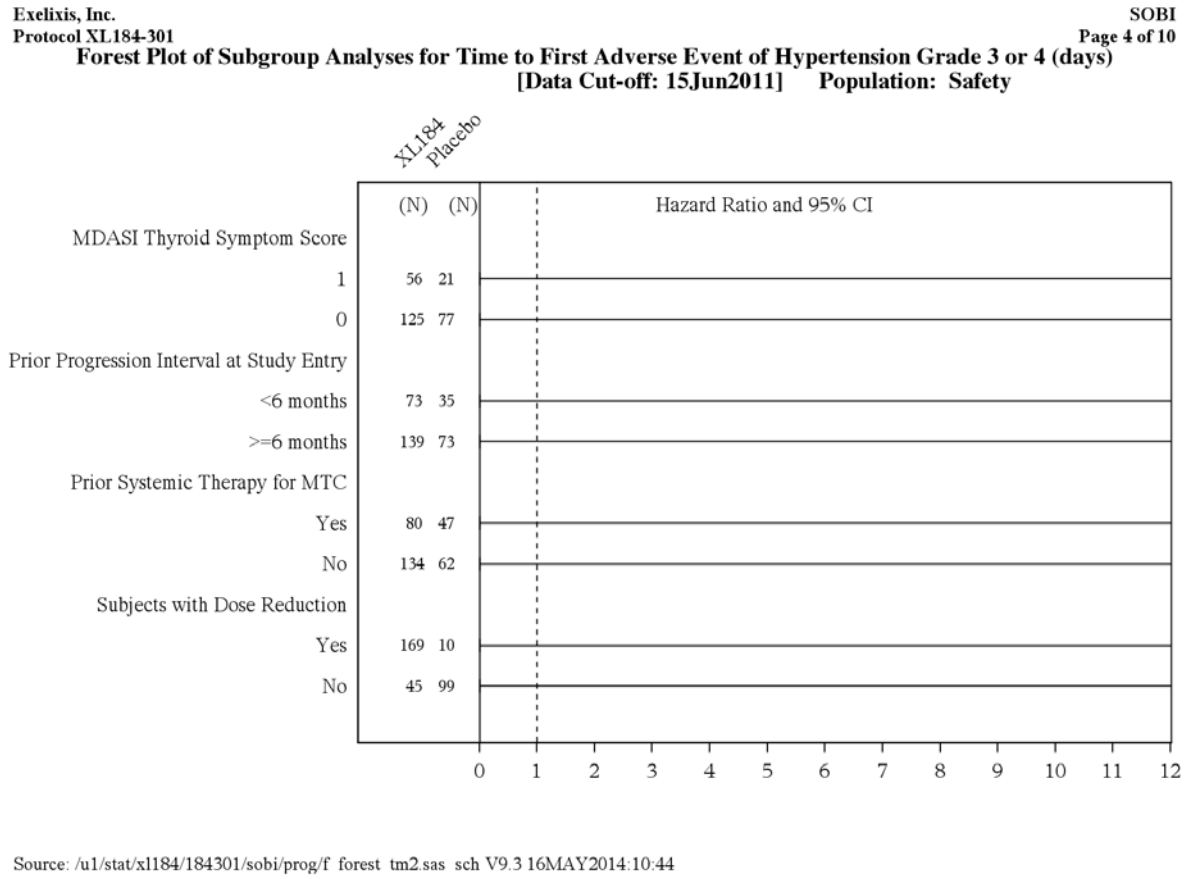


Abbildung 4-388: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie

Quelle: f44_forest_f34ht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

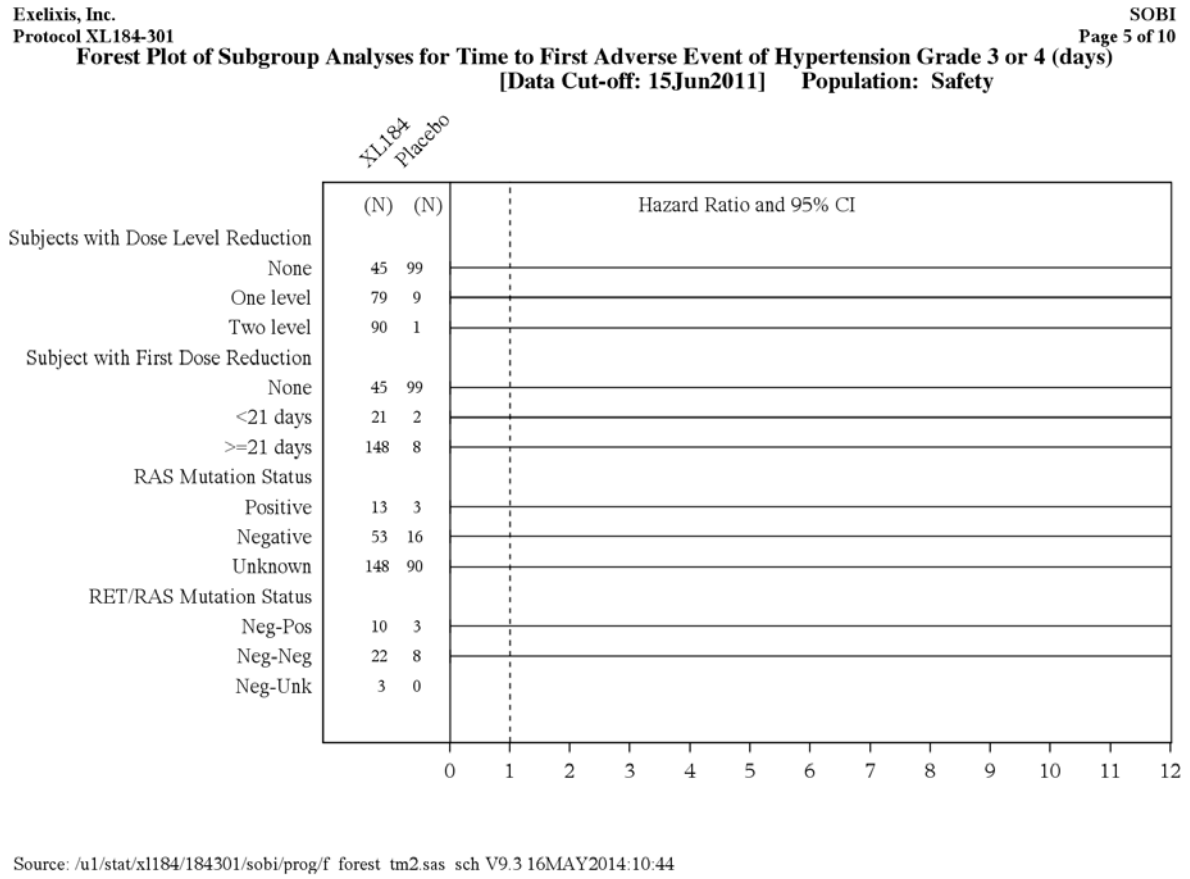


Abbildung 4-389: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie

Quelle: f44_forest_f34ht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-385: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Hypertonie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	11(6,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0214	173E5(0,00;)	1,000
> 65	47	6(12,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0728	181E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	3(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1777	196E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	8(6,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0661	163E5(0,00;)	
> 65	47	6(12,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0728	181E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	7(10,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0360	201E5(0,00;)	1,000
Männer	149	10(6,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0344	165E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,998
Kaukasisch	192	17(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0035	176E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	11(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0262	165E5(0,00;)	1,000
≥1	93	6(6,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0592	193E5(0,00;)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	4(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1339	186E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	12(7,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0158	173E5(0,00;)	
Unbekannt	3	1(33,3%)	n. b.(15,0;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5637	385E5(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	8(6,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0577	167E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	8(12,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0399	179E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4237	203E5(0,00;)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	10(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0136	196E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	4(11,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2515	141E5(0,00;)	
Unbekannt	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2901	156E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	8(10,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0307	191E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	8(10,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0717	157E5(0,00;)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4685	179E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	15(8,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0068	173E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	2(16,7%)	n. b.(32,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2576	554E5(0,00;)	
Unbekannt	14	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	8(6,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0599	166E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	4(11,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1484	178E5(0,00;)	
≥2	54	5(9,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0836	194E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	9(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0434	168E5(0,00;)	1,000
Nein	106	8(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0363	183E5(0,00;)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	7(6,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0780	168E5(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	10(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0186	184E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	5(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1689	15E6(0,00;)	1,000
Niedrig	125	9(7,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0217	195E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2969	151E5(0,00;)	1,000
≥ 6 Monate	139	13(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0076	183E5(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	7(8,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0382	197E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	10(7,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0368	164E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	2(15,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4881	126E5(0,00;)	1,000
Negativ	53	3(5,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3350	138E5(0,00;)	
Unbekannt	148	12(8,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0078	195E5(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	2(20,0%)	n. b.(6,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4262	378E5(0,00;)	1,000
Neg-Neg	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3882	149E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_44.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

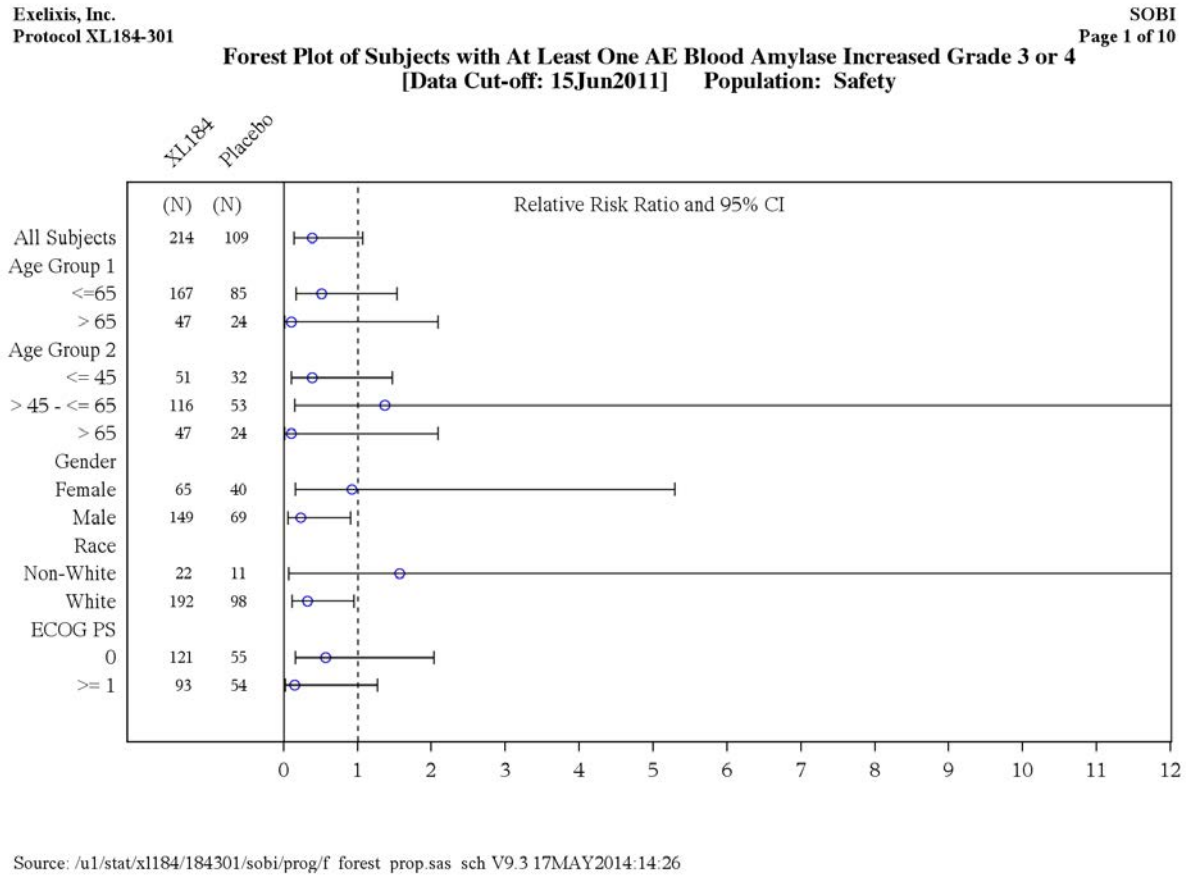


Abbildung 4-390: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f54_forest_prop_ae34amyinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

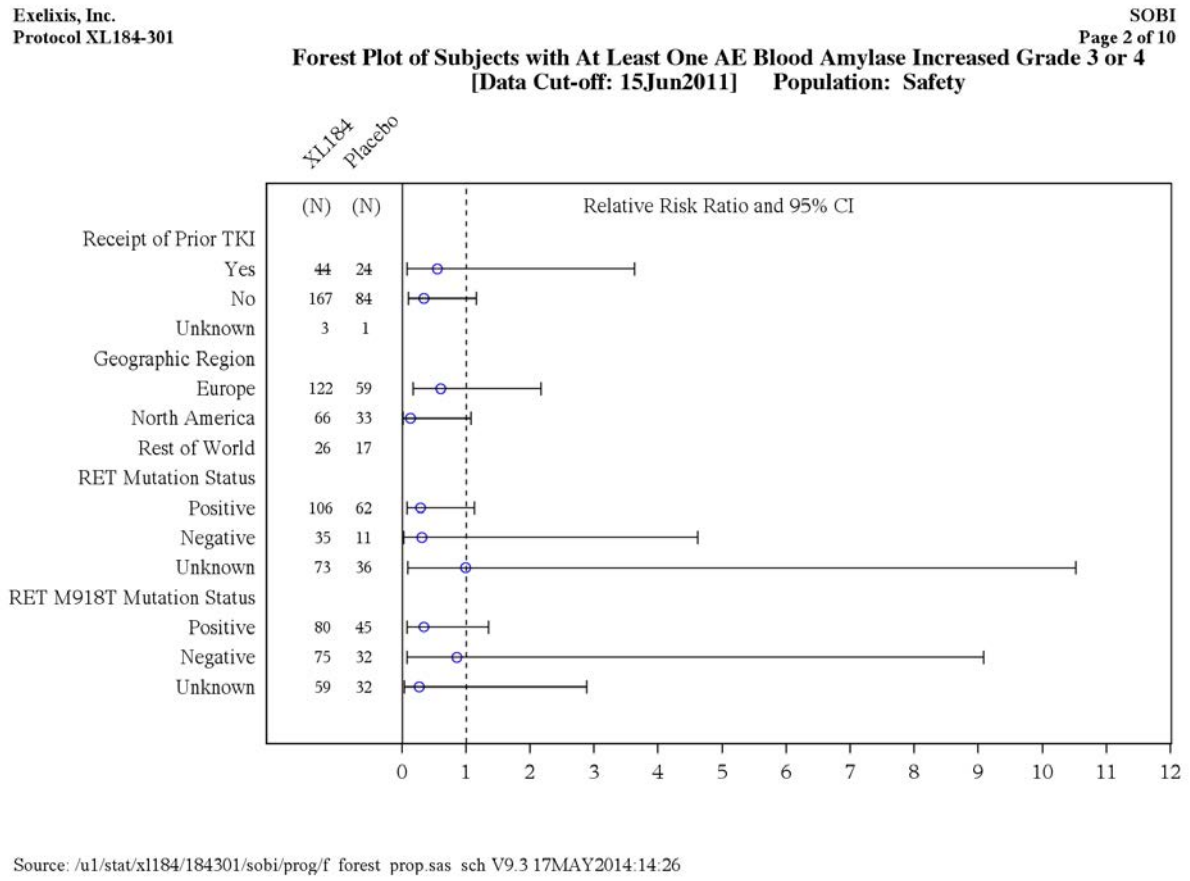


Abbildung 4-391: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f54_forest_prop_ae34amyinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

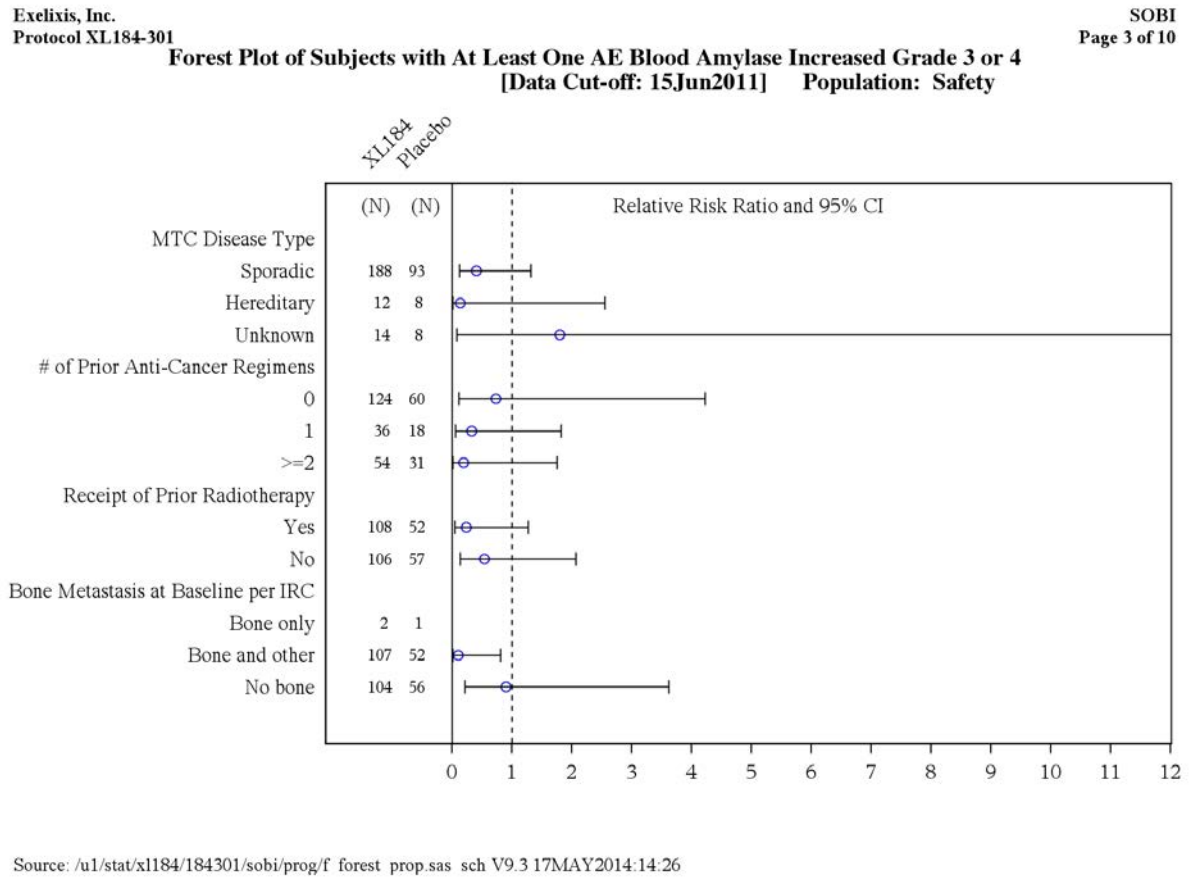


Abbildung 4-392: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f54_forest_prop_ae34amyinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

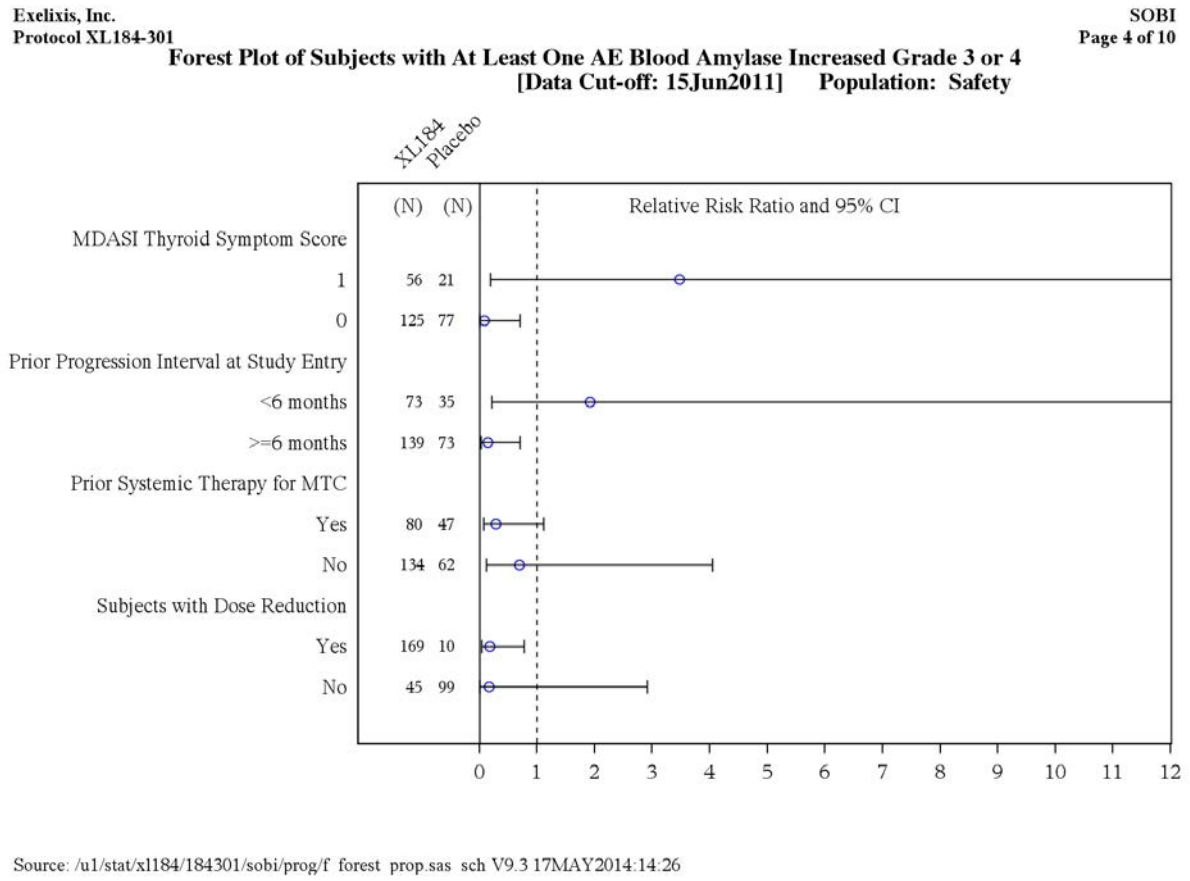


Abbildung 4-393: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f54_forest_prop_ae34amyinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

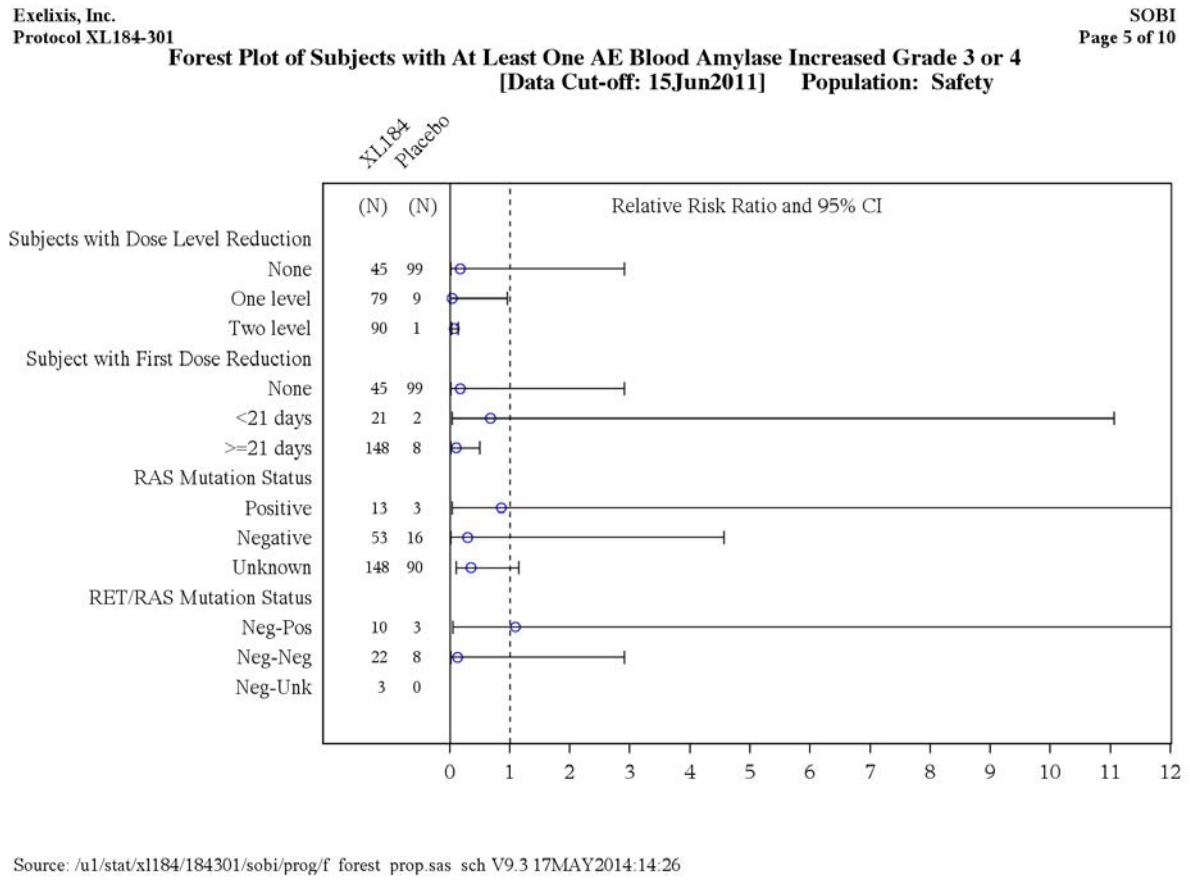


Abbildung 4-394: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f54_forest_prop_ae34amyinc.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-386: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	6 (2,8%)	109	8 (7,3%)	0,36 (0,12; 1,08) 0,068	0,38 (0,14; 1,07) 0,0679	-0,05 (-0,10; 0,01) 0,0588	0,0584 0,0559	
Altersgruppe 1									
									0,1831
≤ 65	167	6 (3,6%)	85	6 (7,1%)	0,49 (0,15; 1,57) 0,2303	0,51 (0,17; 1,53) 0,2293	-0,03 (-0,10; 0,03) 0,2228	0,2219	
≥ 66	47	0 (0%)	24	2 (8,3%)	0,09 (0,00; 2,06) 0,9547	0,10 (0,01; 2,09) NE	-0,08 (-0,19; 0,03) 0,0462	0,0447	
Altersgruppe 2									
									0,2247
<45	51	3 (5,9%)	32	5 (15,6%)	0,34 (0,07; 1,52) 0,1578	0,38 (0,10; 1,47) 0,1596	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,1457	0,1432	
45 - 65	116	3 (2,6%)	53	1 (1,9%)	1,38 (0,14; 13,59) 0,7824	1,37 (0,15; 12,87) 0,7826	0,01 (-0,04; 0,05) 0,782	0,7814	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	0 (0%)	24	2 (8,3%)	0,09 (0,00; 2,06) 0,9547	0,10 (0,01; 2,09) NE	-0,08 (-0,19; 0,03) 0,0462	0,0447	
Geschlecht									
									0,2102
Frauen	65	3 (4,6%)	40	2 (5,0%)	0,92 (0,15; 5,76) 0,9284	0,92 (0,16; 5,29) 0,9284	-0,00 (-0,09; 0,08) 0,9287	0,9284	
Männer	149	3 (2,0%)	69	6 (8,7%)	0,22 (0,05; 0,89) 0,0339	0,23 (0,06; 0,90) 0,0345	-0,07 (-0,14; 0,00) 0,0214	0,0211	
Ethnie									
									0,2237
Nicht kaukasisch	22	1 (4,5%)	11	0 (0,0%)	1,60 (0,06; 42,63) 0,952	1,57 (0,07; 35,57) NE	0,05 (-0,04; 0,13) 0,4795	0,4727	
Kaukasisch	192	5 (2,6%)	98	8 (8,2%)	0,30 (0,10; 0,95) 0,0398	0,32 (0,11; 0,95) 0,04	-0,06 (-0,11; 0,00) 0,0308	0,0305	
ECOG PS									
									0,277

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	5 (4,1%)	55	4 (7,3%)	0,55 (0,14; 2,13) 0,3867	0,57 (0,16; 2,03) 0,385	-0,03 (-0,11; 0,05) 0,382	0,3807	
≥1	93	1 (1,1%)	54	4 (7,4%)	0,14 (0,01; 1,25) 0,0778	0,15 (0,02; 1,27) 0,0807	-0,06 (-0,14; 0,01) 0,0419	0,0412	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,6851
Ja	44	2 (4,5%)	24	2 (8,3%)	0,52 (0,07; 3,98) 0,5318	0,55 (0,08; 3,63) 0,5309	-0,04 (-0,16; 0,09) 0,5289	0,5258	
Nein	167	4 (2,4%)	84	6 (7,1%)	0,32 (0,09; 1,16) 0,0834	0,34 (0,10; 1,16) 0,0836	-0,05 (-0,11; 0,01) 0,0701	0,0696	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									0,1948
Europa	122	5 (4,1%)	59	4 (6,8%)	0,59 (0,15; 2,27) 0,4413	0,60 (0,17; 2,17) 0,44	-0,03 (-0,10; 0,05) 0,4379	0,4366	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	1 (1,5%)	33	4 (12,1%)	0,11 (0,01; 1,04) 0,0544	0,13 (0,01; 1,07) 0,0581	-0,11 (-0,22; 0,01) 0,0238	0,0231	
Restliche Welt	26	0 (0%)	17	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
RET-Mutationsstatus									
									0,6452
Positiv	106	3 (2,8%)	62	6 (9,7%)	0,27 (0,07; 1,13) 0,0729	0,29 (0,08; 1,13) 0,0743	-0,07 (-0,15; 0,01) 0,0579	0,0572	
Negativ	35	1 (2,9%)	11	1 (9,1%)	0,29 (0,02; 5,14) 0,4017	0,31 (0,02; 4,62) 0,3986	-0,06 (-0,24; 0,12) 0,3818	0,3765	
Unbekannt	73	2 (2,7%)	36	1 (2,8%)	0,99 (0,09; 11,25) 0,9909	0,99 (0,09; 10,52) 0,9909	-0,00 (-0,07; 0,07) 0,9909	0,9909	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,7389
Positiv	80	3 (3,8%)	45	5 (11,1%)	0,31 (0,07; 1,37) 0,123	0,34 (0,08; 1,35) 0,124	-0,07 (-0,17; 0,03) 0,1079	0,1065	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	2 (2,7%)	32	1 (3,1%)	0,85 (0,07; 9,71) 0,8955	0,85 (0,08; 9,08) 0,8954	-0,00 (-0,08; 0,07) 0,8959	0,8954	
Unbekannt	59	1 (1,7%)	32	2 (6,3%)	0,26 (0,02; 2,97) 0,2774	0,27 (0,03; 2,88) 0,2788	-0,05 (-0,14; 0,04) 0,2478	0,2452	
MTC-Form									
									0,2323
Sporadisch	188	5 (2,7%)	93	6 (6,5%)	0,40 (0,12; 1,33) 0,1349	0,41 (0,13; 1,32) 0,1345	-0,04 (-0,09; 0,02) 0,1237	0,123	
Hereditär	12	0 (0%)	8	2 (25,0%)	0,10 (0,00; 2,50) 0,9576	0,14 (0,01; 2,55) NE	-0,25 (-0,55; 0,05) 0,0752	0,0679	
Unbekannt	14	1 (7,1%)	8	0 (0,0%)	1,89 (0,07; 51,92) 0,9497	1,80 (0,08; 39,64) NE	0,07 (-0,06; 0,21) 0,4497	0,4391	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,6053
0	124	3 (2,4%)	60	2 (3,3%)	0,72 (0,12; 4,42) 0,7217	0,73 (0,12; 4,23) 0,7216	-0,01 (-0,06; 0,04) 0,7215	0,7208	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	2 (5,6%)	18	3 (16,7%)	0,29 (0,04; 1,95) 0,2043	0,33 (0,06; 1,82) 0,2046	-0,11 (-0,30; 0,08) 0,1883	0,1842	
2	54	1 (1,9%)	31	3 (9,7%)	0,18 (0,02; 1,77) 0,1404	0,19 (0,02; 1,76) 0,1443	-0,08 (-0,19; 0,03) 0,103	0,101	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,4647
Ja	108	2 (1,9%)	52	4 (7,7%)	0,23 (0,04; 1,28) 0,0927	0,24 (0,05; 1,27) 0,0936	-0,06 (-0,14; 0,02) 0,0694	0,0686	
Nein	106	4 (3,8%)	57	4 (7,0%)	0,52 (0,12; 2,16) 0,3679	0,54 (0,14; 2,07) 0,367	-0,03 (-0,11; 0,04) 0,3621	0,3606	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,0659
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	1 (0,9%)	52	5 (9,6%)	0,09 (0,01; 0,78) 0,029	0,10 (0,01; 0,81) 0,0313	-0,09 (-0,17; -0,00) 0,0072	0,007	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	5 (4,8%)	56	3 (5,4%)	0,89 (0,21; 3,88) 0,8792	0,90 (0,22; 3,62) 0,8791	-0,01 (-0,08; 0,07) 0,8795	0,8791	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,0107
Hoch	56	4 (7,1%)	21	0 (0,0%)	3,69 (0,19; 71,45) 0,9617	3,47 (0,19; 61,88) NE	0,07 (0,00; 0,14) 0,2114	0,2084	
Niedrig	125	1 (0,8%)	77	7 (9,1%)	0,08 (0,01; 0,67) 0,0197	0,09 (0,01; 0,70) 0,0218	-0,08 (-0,15; -0,02) 0,0034	0,0033	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,0397
<6 Monate	73	4 (5,5%)	35	1 (2,9%)	1,97 (0,21; 18,32) 0,5508	1,92 (0,22; 16,53) 0,5535	0,03 (-0,05; 0,10) 0,5457	0,5439	
≥ 6 Monate	139	2 (1,4%)	73	7 (9,6%)	0,14 (0,03; 0,68) 0,015	0,15 (0,03; 0,70) 0,0162	-0,08 (-0,15; -0,01) 0,0053	0,0052	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,4174

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	3 (3,8%)	47	6 (12,8%)	0,27 (0,06; 1,12) 0,071	0,29 (0,08; 1,12) 0,0728	-0,09 (-0,19; 0,01) 0,0569	0,0559	
Nein	134	3 (2,2%)	62	2 (3,2%)	0,69 (0,11; 4,22) 0,6852	0,69 (0,12; 4,05) 0,6848	-0,01 (-0,06; 0,04) 0,6844	0,6836	
RAS Mutationsstatus									
									0,7058
Positiv	13	1 (7,7%)	3	0 (0,0%)	0,84 (0,03; 25,50) 0,9649	0,86 (0,04; 17,24) NE	0,08 (-0,07; 0,22) 0,631	0,6198	
Negativ	53	1 (1,9%)	16	1 (6,3%)	0,29 (0,02; 4,89) 0,3894	0,30 (0,02; 4,56) 0,3872	-0,04 (-0,17; 0,08) 0,3654	0,3619	
Unbekannt	148	4 (2,7%)	90	7 (7,8%)	0,33 (0,09; 1,16) 0,0835	0,35 (0,10; 1,15) 0,0843	-0,05 (-0,11; 0,01) 0,0712	0,0706	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,1674
Neg-Pos	10	1 (10,0%)	3	0 (0,0%)	1,11 (0,04; 34,03) 0,9609	1,09 (0,05; 21,67) NE	0,10 (-0,09; 0,29) 0,5839	0,5686	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	0 (0%)	8	1 (12,5%)	0,11 (0,00; 3,03) 0,9463	0,13 (0,01; 2,91) NE	-0,13 (-0,35; 0,10) 0,0973	0,0917	
Neg-Unb	3	0 (0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ht.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

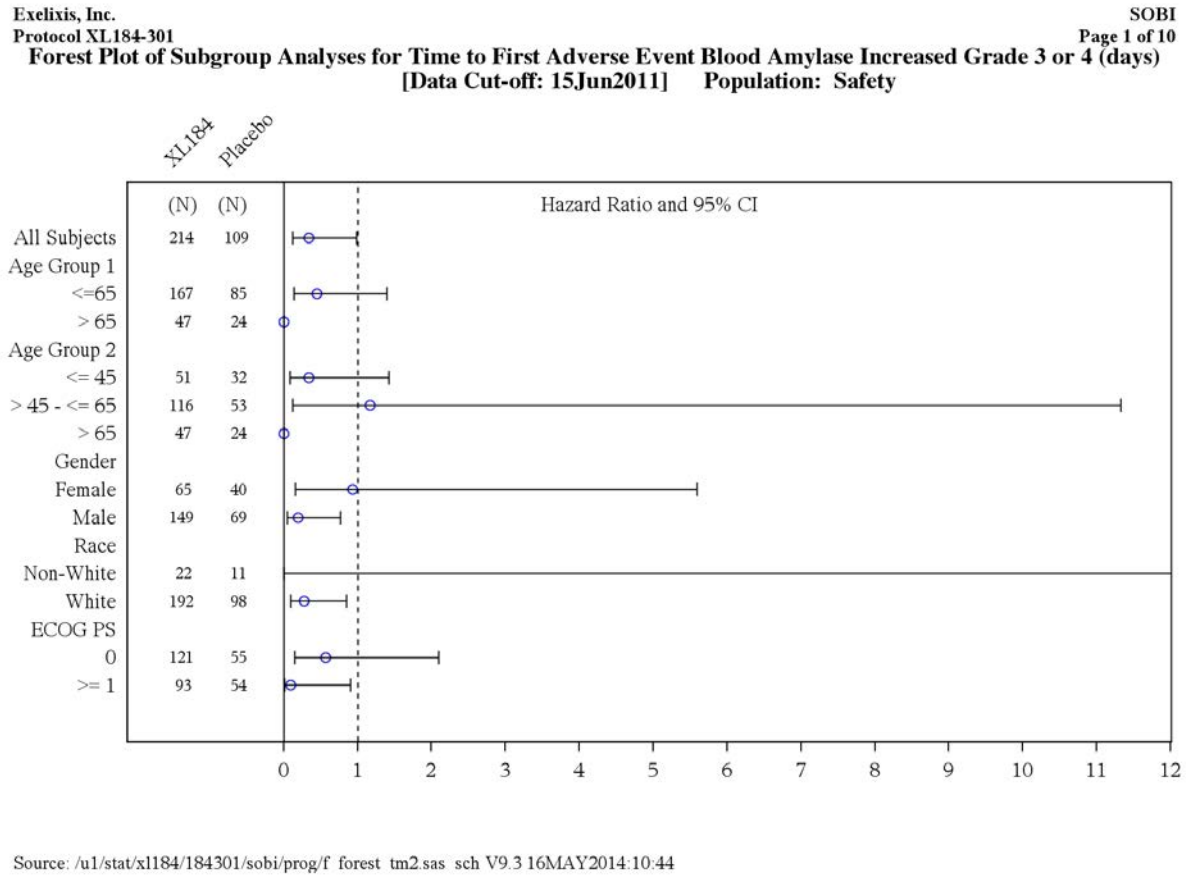


Abbildung 4-395: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f52_forest_f34amyinc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

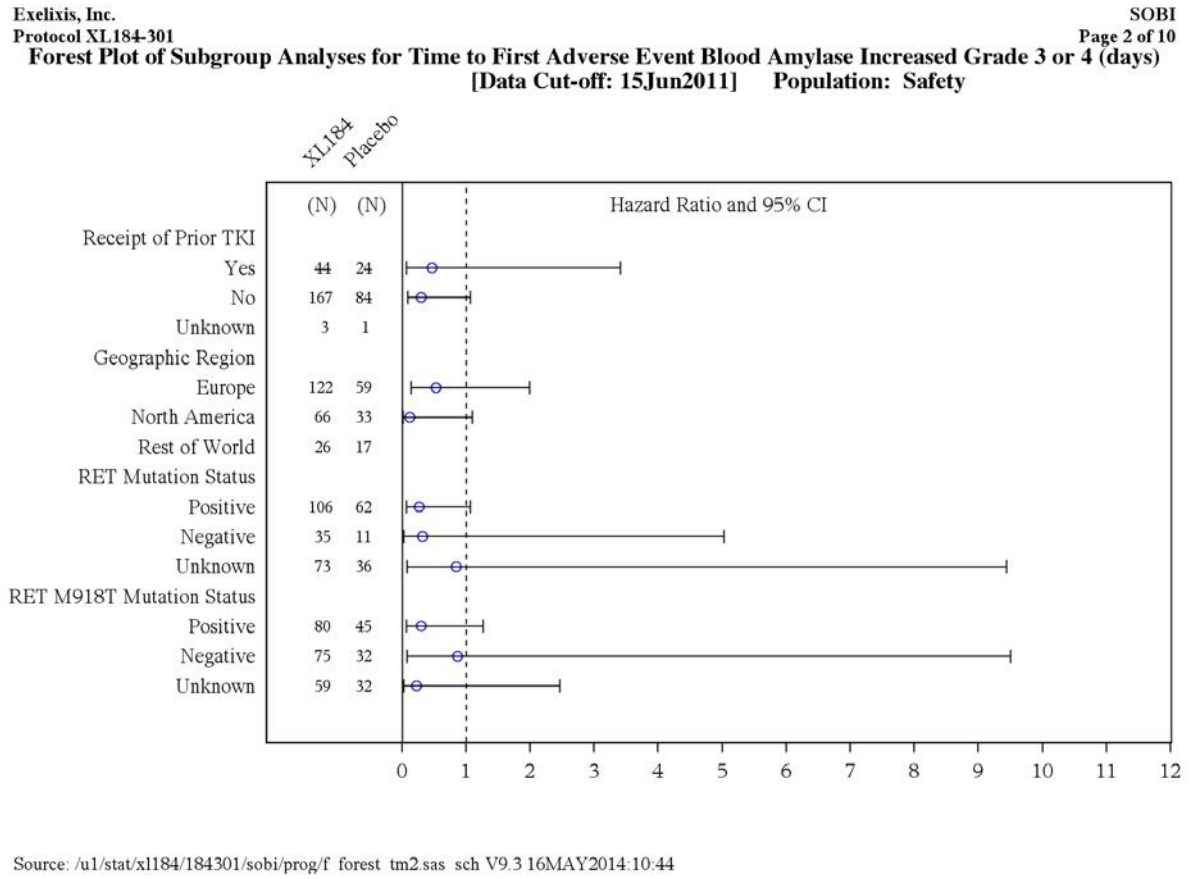


Abbildung 4-396: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f52_forest_f34amyinc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

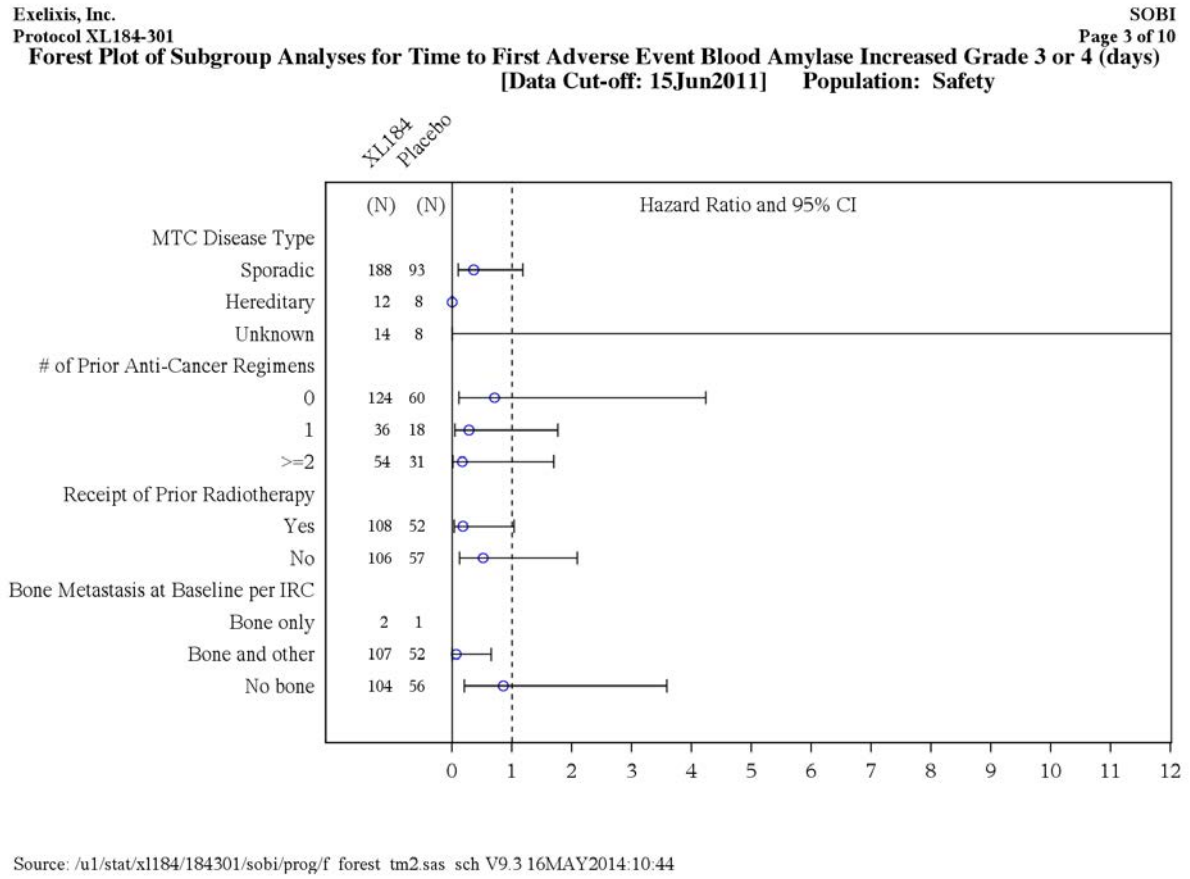


Abbildung 4-397: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f52_forest_f34amyinc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

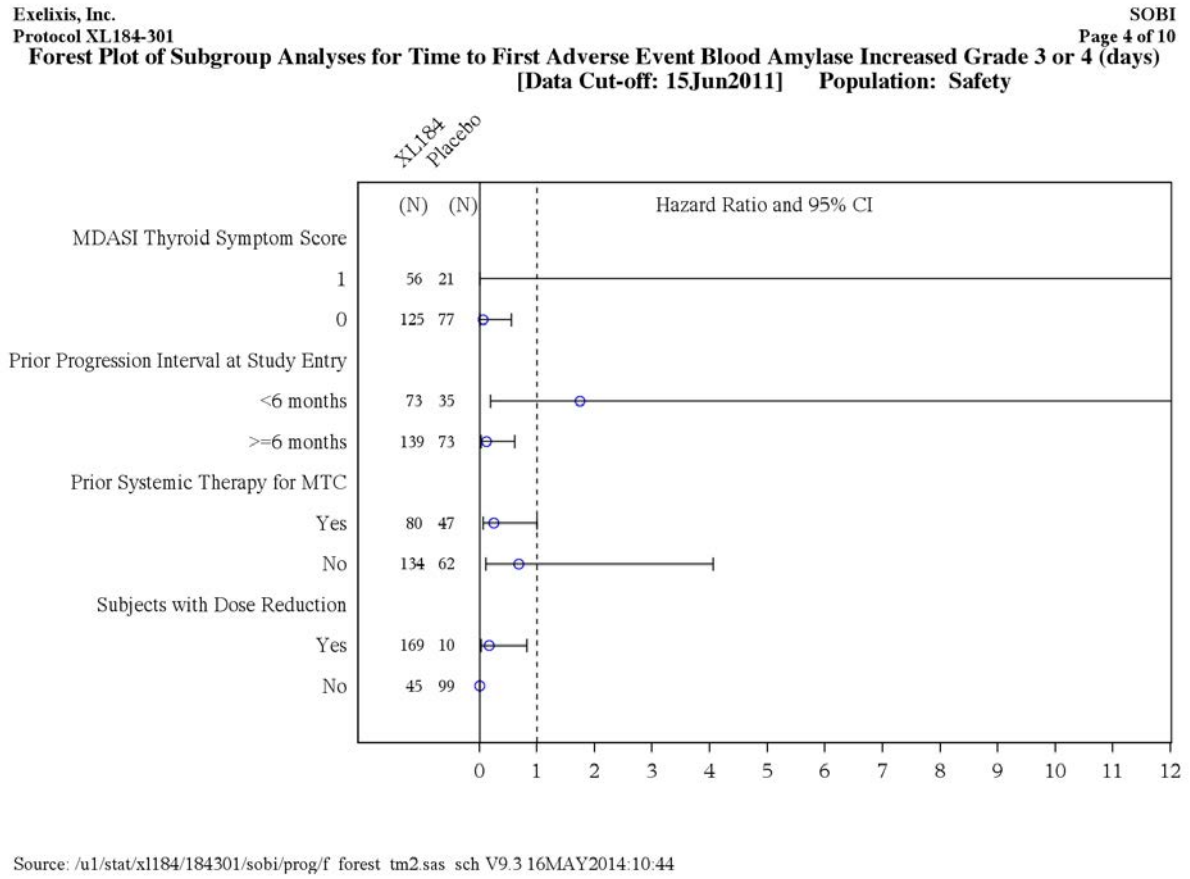


Abbildung 4-398: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f52_forest_f34amyinc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

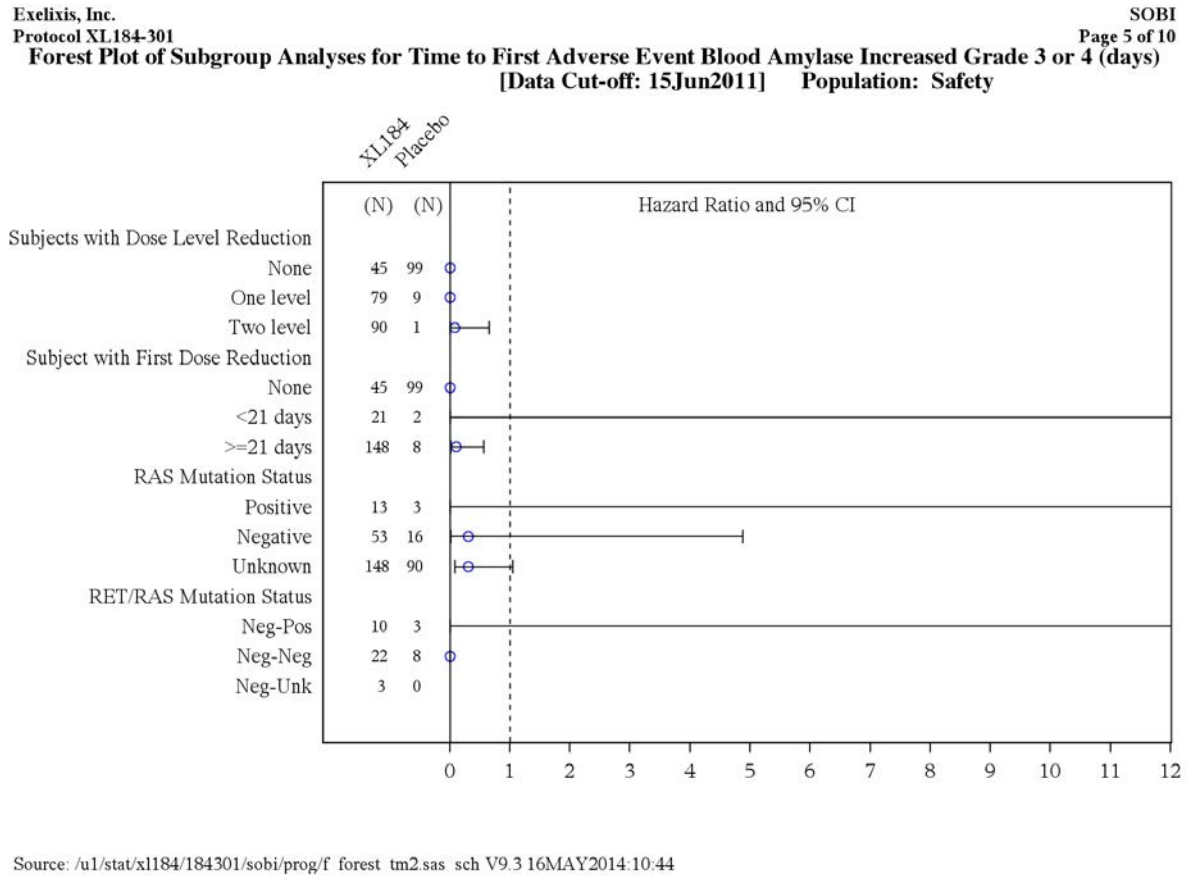


Abbildung 4-399: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

Quelle: f52_forest_f34amyinc

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-387: Subgruppenanalyse zu Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - erhöhter Blutamylase-Wert

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	6(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	109	8(7,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0375	0,34(0,12;0,99)	
							0,0343	0,33(0,11;0,97)	
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	6(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	6(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1528	0,44(0,14;1,39)	0,991
> 65	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0466	0,00(0,00;n. b.)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	3(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	5(15,6%)	n. b.(196,0;n. b.)	0,1189	0,34(0,08;1,42)	0,652
45 - 65	116	3(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8939	1,17(0,12;11,32)	
> 65	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0466	0,00(0,00;n. b.)	
Geschlecht									
Frauen	65	3(4,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	2(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9409	0,93(0,16;5,59)	0,224
Männer	149	3(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	6(8,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0097	0,19(0,05;0,77)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	1(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;n. b.)	0,993
Kaukasisch	192	5(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	8(8,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0165	0,27(0,09;0,85)	
ECOG-PS									
0	121	5(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	4(7,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3859	0,56(0,15;2,10)	0,262

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
>1	93	1(1,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	4(7,4%)	n. b.(196,0;n. b.)	0,0136	0,09(0,01;0,90)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	2(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	2(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4455	0,47(0,06;3,41)	0,936
Nein	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	6(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0486	0,30(0,08;1,07)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	5(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	4(6,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3369	0,53(0,14;1,99)	0,446
Nordamerika	66	1(1,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	4(12,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0250	0,12(0,01;1,10)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	6(9,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0452	0,26(0,06;1,07)	0,688
Negativ	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3818	0,31(0,02;5,02)	
Unbekannt	73	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	1(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8928	0,85(0,08;9,44)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	3(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	5(11,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0811	0,30(0,07;1,26)	0,751
Negativ	75	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9024	0,86(0,08;9,50)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	2(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1786	0,22(0,02;2,46)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	5(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	6(6,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0796	0,36(0,11;1,19)	1,000
Hereditär	12	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	2(25,0%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,0954	0,00(0,00;n. b.)	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4497	512E5(0,00;n. b.)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	3(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	2(3,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7029	0,71(0,12;4,23)	0,651
1	36	2(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	3(16,7%)	n. b.(196,0;n. b.)	0,1515	0,28(0,04;1,77)	
>=2	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	3(9,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0905	0,18(0,02;1,70)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	4(7,7%)	n. b.(196,0;n. b.)	0,0326	0,18(0,03;1,04)	0,442
Nein	106	4(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	4(7,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3504	0,52(0,13;2,09)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,234
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	1(0,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	5(9,6%)	n. b.(196,0;n. b.)	0,0029	0,07(0,01;0,66)	
Keine Knochenmetastasen	104	5(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	3(5,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8321	0,86(0,20;3,59)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	4(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2109	152E5(0,00;n. b.)	0,991
Niedrig	125	1(0,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	7(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0010	0,07(0,01;0,55)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
<6 Monate	73	4(5,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6145	1,74(0,19;15,69)	0,061
≥ 6 Monate	139	2(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	7(9,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0026	0,12(0,03;0,61)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	3(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	6(12,8%)	n. b.(196,0;n. b.)	0,0338	0,24(0,06;0,99)	0,468
Nein	134	3(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	2(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6682	0,68(0,11;4,06)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	1(7,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6310	124E5(0,00;n. b.)	0,995
Negativ	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	1(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3732	0,30(0,02;4,87)	
Unbekannt	148	4(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	7(7,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0457	0,30(0,09;1,05)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	1(10,0%)	n. b.(15,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5839	136E5(0,00;n. b.)	0,999
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(15,0;n. b.)	0,0973	0,00(0,00;n. b.)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_52.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

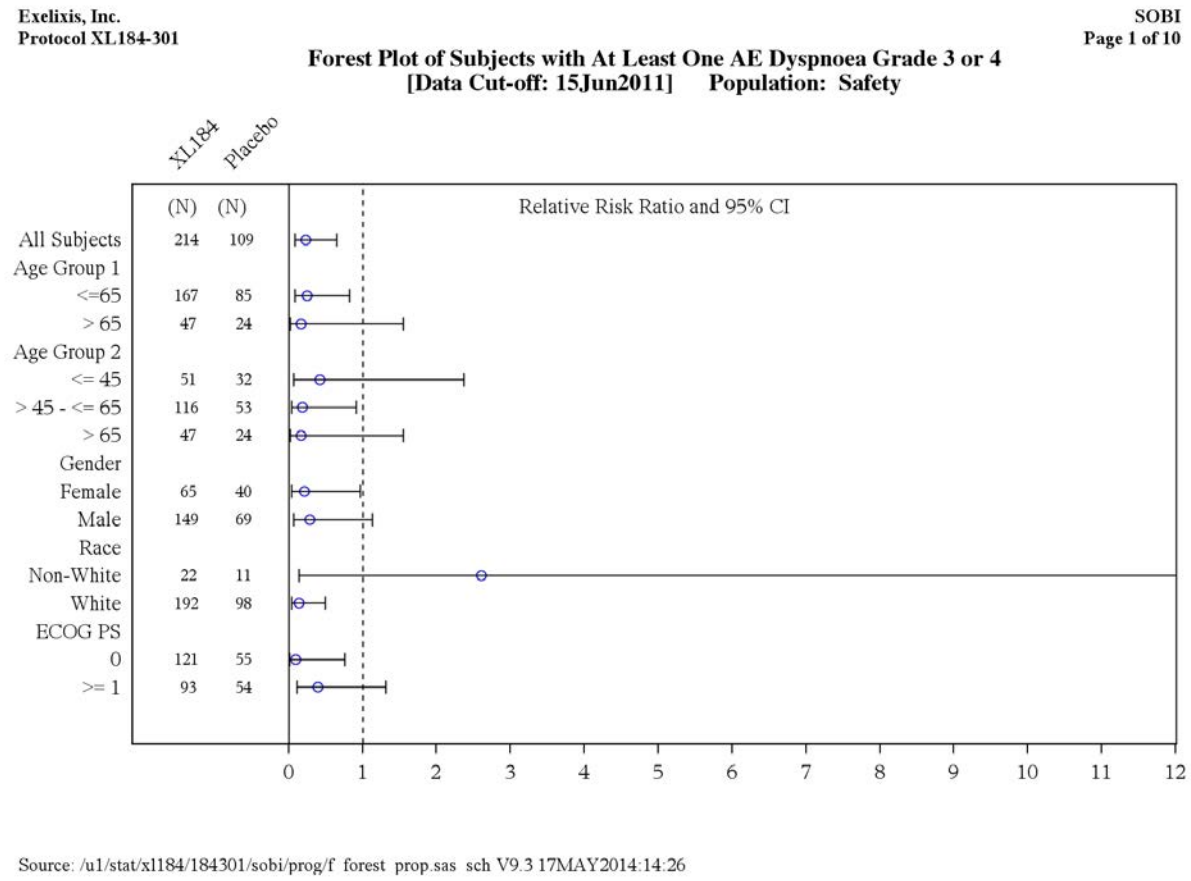


Abbildung 4-400: Forestplot (1/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe
Quelle: f55_forest_prop_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

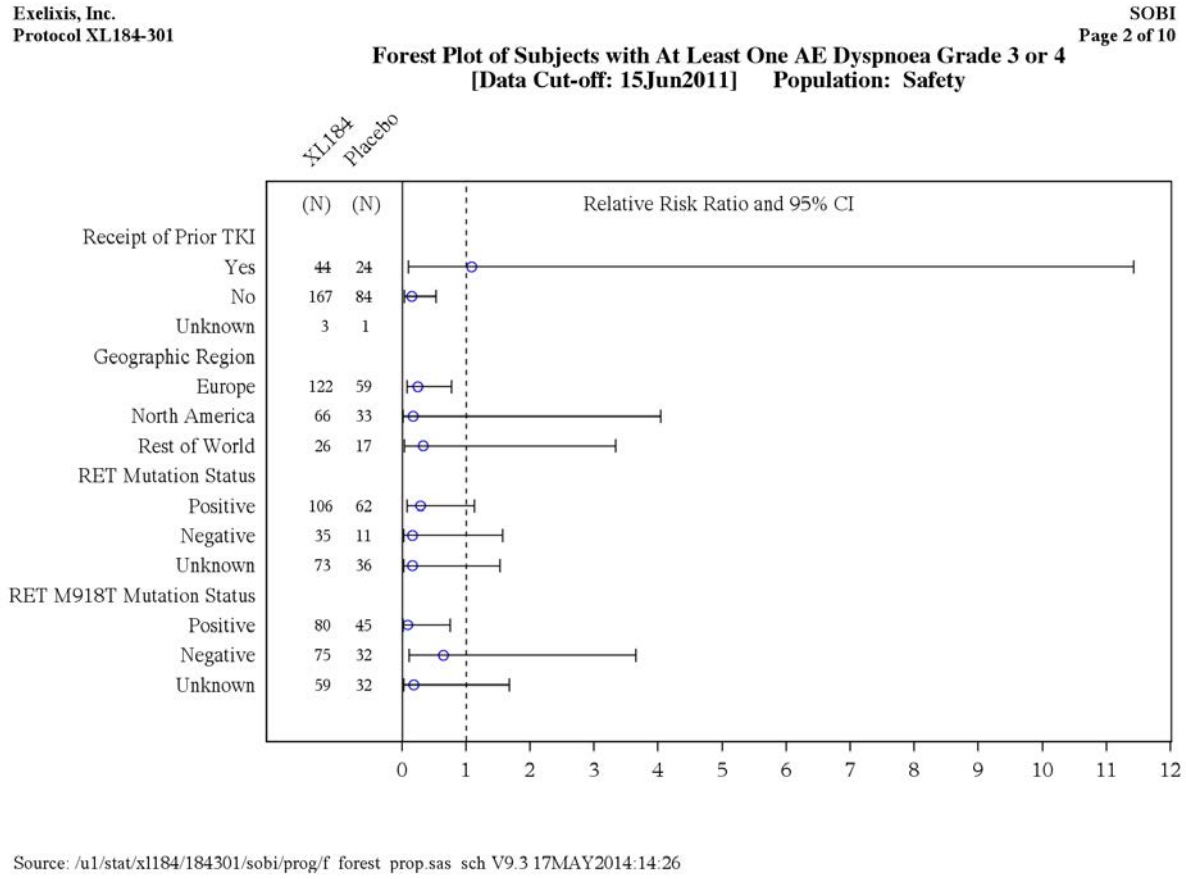


Abbildung 4-401: Forestplot (2/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe
Quelle: f55_forest_prop_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

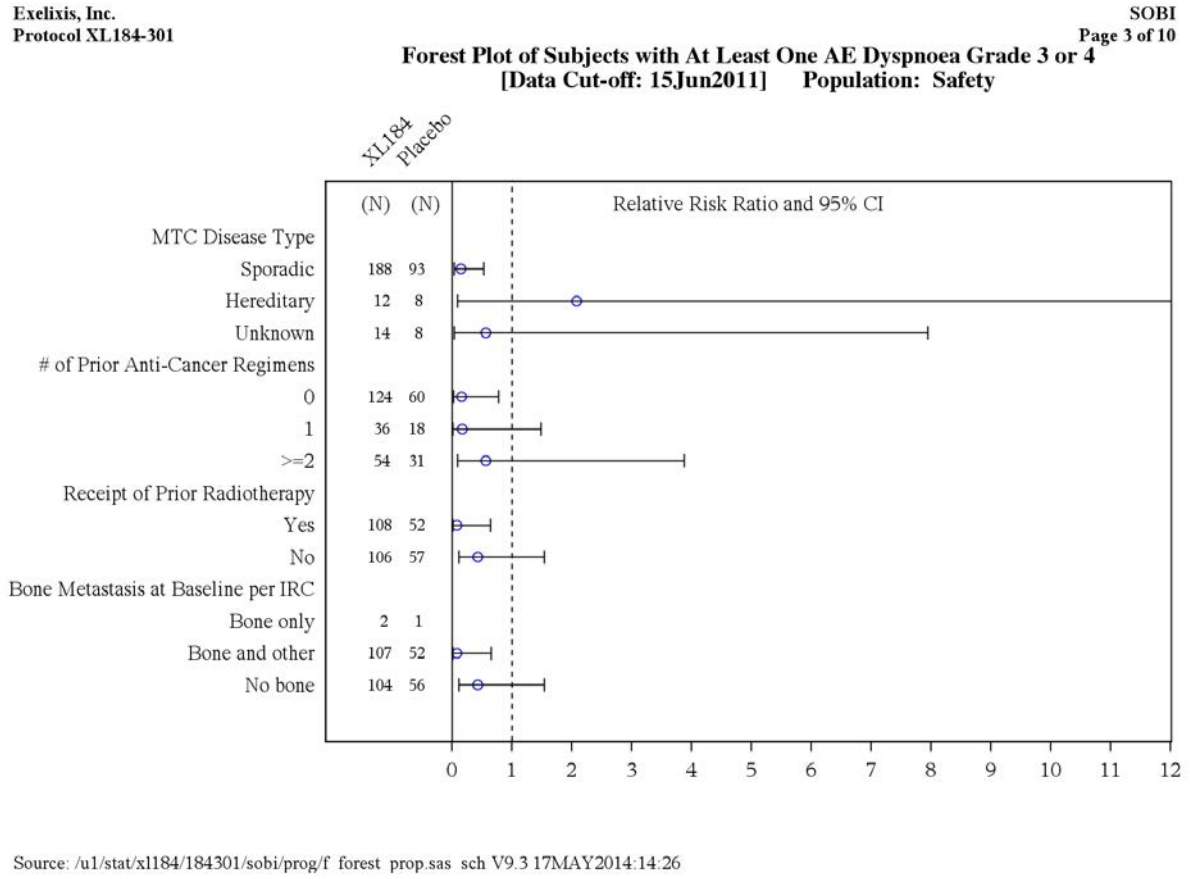


Abbildung 4-402: Forestplot (3/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe
Quelle: f55_forest_prop_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

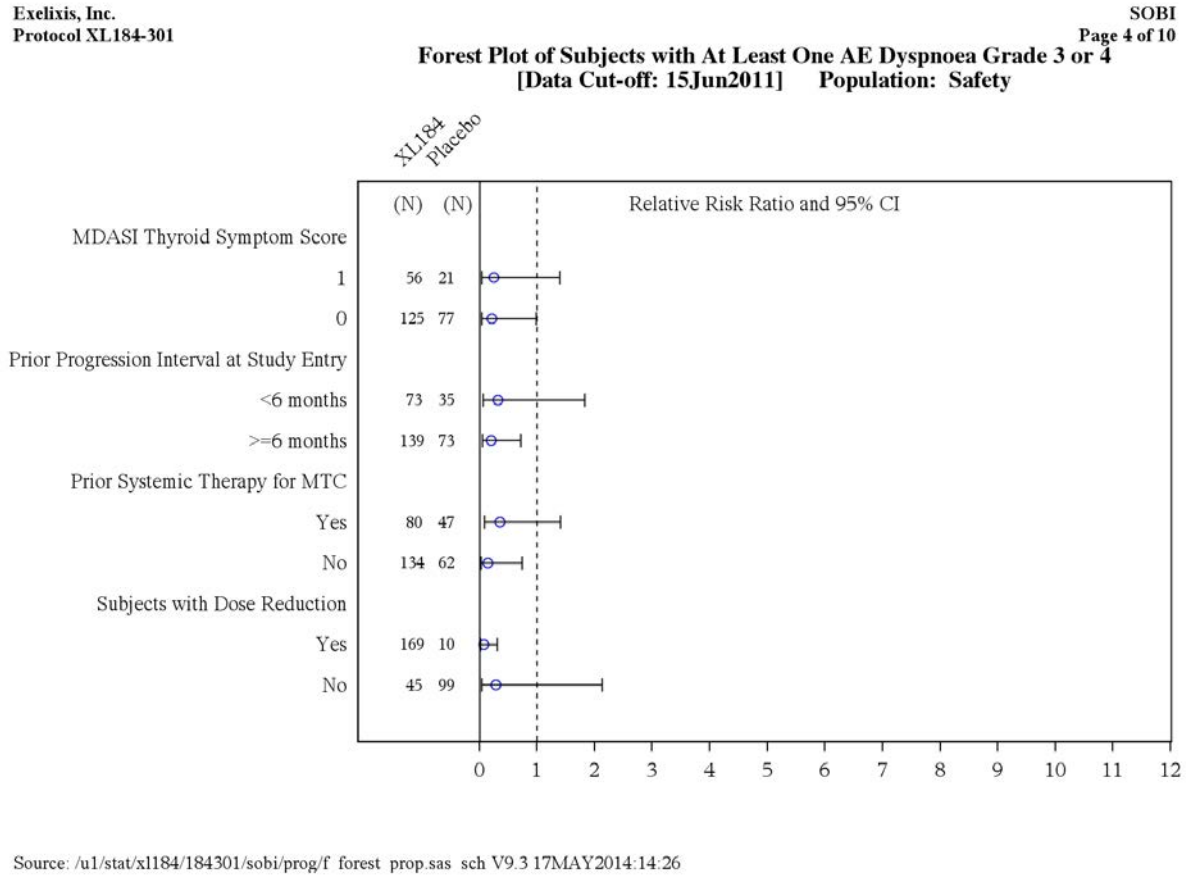


Abbildung 4-403: Forestplot (4/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe
Quelle: f55_forest_prop_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

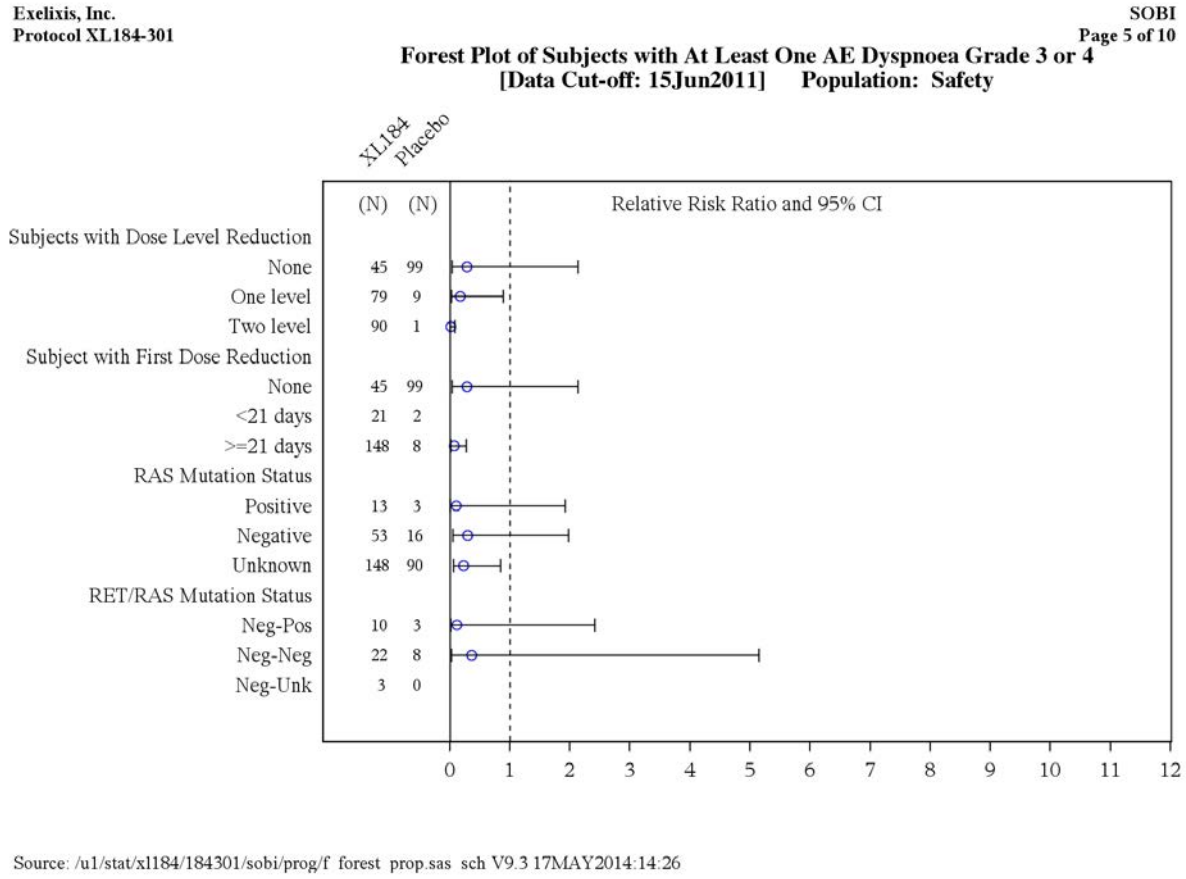


Abbildung 4-404: Forestplot (5/5) Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 - Dyspnoe
Quelle: f55_forest_prop_ae34dysp.pdf
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-388: Subgruppenanalysen für das Auftreten von mindestens einem UE Grad 3/4 – Dyspnoe

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Gesamt									
									NA
	214	5 (2,3%)	109	11 (10,1%)	0,21 (0,07; 0,63) 0,0052	0,23 (0,08; 0,65) 0,0054	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,0024	0,0024 0,0025	
Altersgruppe 1									
									0,742
≤ 65	167	4 (2,4%)	85	8 (9,4%)	0,24 (0,07; 0,81) 0,0215	0,25 (0,08; 0,82) 0,022	-0,07 (-0,14; -0,00) 0,0136	0,0134	
≥ 66	47	1 (2,1%)	24	3 (12,5%)	0,15 (0,01; 1,55) 0,1119	0,17 (0,02; 1,55) 0,1162	-0,10 (-0,24; 0,03) 0,075	0,073	
Altersgruppe 2									
									0,7447
≤45	51	2 (3,9%)	32	3 (9,4%)	0,39 (0,06; 2,50) 0,3237	0,42 (0,07; 2,37) 0,3245	-0,05 (-0,17; 0,06) 0,3124	0,3095	
45 - 65	116	2 (1,7%)	53	5 (9,4%)	0,17 (0,03; 0,90) 0,037	0,18 (0,04; 0,91) 0,0382	-0,08 (-0,16; 0,01) 0,02	0,0196	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
≥ 66	47	1 (2,1%)	24	3 (12,5%)	0,15 (0,01; 1,55) 0,1119	0,17 (0,02; 1,55) 0,1162	-0,10 (-0,24; 0,03) 0,075	0,073	
Geschlecht									
									0,735
Frauen	65	2 (3,1%)	40	6 (15,0%)	0,18 (0,03; 0,94) 0,0421	0,21 (0,04; 0,97) 0,0453	-0,12 (-0,24; -0,00) 0,026	0,0253	
Männer	149	3 (2,0%)	69	5 (7,2%)	0,26 (0,06; 1,13) 0,0732	0,28 (0,07; 1,13) 0,0735	-0,05 (-0,12; 0,01) 0,0565	0,056	
Ethnie									
									0,0236
Nicht kaukasisch	22	2 (9,1%)	11	0 (0,0%)	2,80 (0,12; 63,59) 0,9546	2,61 (0,14; 50,09) NE	0,09 (-0,03; 0,21) 0,3096	0,3022	
Kaukasisch	192	3 (1,6%)	98	11 (11,2%)	0,13 (0,03; 0,46) 0,0018	0,14 (0,04; 0,49) 0,002	-0,10 (-0,16; -0,03) 0,0003	0,0003	
ECOG PS									
									0,2431

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
0	121	1 (0,8%)	55	5 (9,1%)	0,08 (0,01; 0,73) 0,025	0,09 (0,01; 0,76) 0,0269	-0,08 (-0,16; -0,00) 0,0052	0,0051	
≥1	93	4 (4,3%)	54	6 (11,1%)	0,36 (0,10; 1,34) 0,1268	0,39 (0,11; 1,31) 0,1273	-0,07 (-0,16; 0,03) 0,1152	0,1139	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
									0,1132
Ja	44	2 (4,5%)	24	1 (4,2%)	1,10 (0,09; 12,74) 0,9421	1,09 (0,10; 11,42) 0,9421	0,00 (-0,10; 0,10) 0,9425	0,9421	
Nein	167	3 (1,8%)	84	10 (11,9%)	0,14 (0,04; 0,51) 0,003	0,15 (0,04; 0,53) 0,0033	-0,10 (-0,17; -0,03) 0,0007	0,0006	
Unbekannt	3	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Geographische Region									
									0,7735
Europa	122	4 (3,3%)	59	8 (13,6%)	0,22 (0,06; 0,75) 0,0158	0,24 (0,08; 0,77) 0,0164	-0,10 (-0,20; -0,01) 0,0094	0,0092	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Nordamerika	66	0 (0%)	33	1 (3,0%)	0,16 (0,01; 4,11) 0,9513	0,17 (0,01; 4,04) NE	-0,03 (-0,09; 0,03) 0,1573	0,1552	
Restliche Welt	26	1 (3,8%)	17	2 (11,8%)	0,30 (0,03; 3,60) 0,3422	0,33 (0,03; 3,33) 0,3452	-0,08 (-0,25; 0,09) 0,3247	0,319	
RET-Mutationsstatus									
									0,8468
Positiv	106	3 (2,8%)	62	6 (9,7%)	0,27 (0,07; 1,13) 0,0729	0,29 (0,08; 1,13) 0,0743	-0,07 (-0,15; 0,01) 0,0579	0,0572	
Negativ	35	1 (2,9%)	11	2 (18,2%)	0,13 (0,01; 1,63) 0,1144	0,16 (0,02; 1,57) 0,1152	-0,15 (-0,39; 0,08) 0,0757	0,0726	
Unbekannt	73	1 (1,4%)	36	3 (8,3%)	0,15 (0,02; 1,52) 0,1094	0,16 (0,02; 1,53) 0,1122	-0,07 (-0,16; 0,02) 0,0703	0,069	
RET M918T Mutationsstatus									
									0,3182
Positiv	80	1 (1,3%)	45	6 (13,3%)	0,08 (0,01; 0,71) 0,0229	0,09 (0,01; 0,75) 0,0261	-0,12 (-0,22; -0,02) 0,005	0,0048	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Negativ	75	3 (4,0%)	32	2 (6,3%)	0,63 (0,10; 3,93) 0,6165	0,64 (0,11; 3,65) 0,6153	-0,02 (-0,12; 0,07) 0,6153	0,6136	
Unbekannt	59	1 (1,7%)	32	3 (9,4%)	0,17 (0,02; 1,67) 0,1279	0,18 (0,02; 1,67) 0,1314	-0,08 (-0,18; 0,03) 0,0897	0,0879	
MTC-Form									
									0,1468
Sporadisch	188	3 (1,6%)	93	10 (10,8%)	0,13 (0,04; 0,50) 0,0028	0,15 (0,04; 0,53) 0,0031	-0,09 (-0,16; -0,03) 0,0006	0,0006	
Hereditär	12	1 (8,3%)	8	0 (0,0%)	2,22 (0,08; 61,40) 0,9469	2,08 (0,09; 45,45) NE	0,08 (-0,07; 0,24) 0,4142	0,4022	
Unbekannt	14	1 (7,1%)	8	1 (12,5%)	0,54 (0,03; 9,99) 0,6778	0,57 (0,04; 7,95) 0,6769	-0,05 (-0,32; 0,21) 0,6812	0,6742	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
									0,5371
0	124	2 (1,6%)	60	6 (10,0%)	0,15 (0,03; 0,75) 0,0216	0,16 (0,03; 0,78) 0,0228	-0,08 (-0,16; -0,00) 0,0091	0,0089	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
1	36	1 (2,8%)	18	3 (16,7%)	0,14 (0,01; 1,49) 0,1035	0,17 (0,02; 1,49) 0,109	-0,14 (-0,32; 0,04) 0,0688	0,0662	
2	54	2 (3,7%)	31	2 (6,5%)	0,56 (0,07; 4,17) 0,5694	0,57 (0,09; 3,88) 0,5689	-0,03 (-0,13; 0,07) 0,567	0,5647	
Vorausgehende Radiotherapie									
									0,1598
Ja	108	1 (0,9%)	52	6 (11,5%)	0,07 (0,01; 0,61) 0,016	0,08 (0,01; 0,65) 0,0181	-0,11 (-0,19; -0,02) 0,0022	0,0021	
Nein	106	4 (3,8%)	57	5 (8,8%)	0,41 (0,11; 1,58) 0,195	0,43 (0,12; 1,54) 0,1947	-0,05 (-0,13; 0,03) 0,1841	0,1827	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
									0,1622
ausschließlich Knochen	2	0 (0%)	1	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	1 (0,9%)	52	6 (11,5%)	0,07 (0,01; 0,62) 0,0164	0,08 (0,01; 0,66) 0,0185	-0,11 (-0,19; -0,02) 0,0023	0,0022	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Keine Knochenmetastasen	104	4 (3,8%)	56	5 (8,9%)	0,41 (0,10; 1,59) 0,1955	0,43 (0,12; 1,54) 0,1951	-0,05 (-0,13; 0,03) 0,1846	0,1832	
MDASI-THY- Symptomscores									
									0,9088
Hoch	56	2 (3,6%)	21	3 (14,3%)	0,22 (0,03; 1,44) 0,1143	0,25 (0,04; 1,39) 0,1136	-0,11 (-0,26; 0,05) 0,0914	0,0893	
Niedrig	125	2 (1,6%)	77	6 (7,8%)	0,19 (0,04; 0,98) 0,0471	0,21 (0,04; 0,99) 0,0488	-0,06 (-0,13; 0,00) 0,0288	0,0284	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
									0,6563
<6 Monate	73	2 (2,7%)	35	3 (8,6%)	0,30 (0,05; 1,89) 0,1995	0,32 (0,06; 1,83) 0,1997	-0,06 (-0,16; 0,04) 0,1791	0,1771	
≥ 6 Monate	139	3 (2,2%)	73	8 (11,0%)	0,18 (0,05; 0,70) 0,0132	0,20 (0,05; 0,72) 0,014	-0,09 (-0,16; -0,01) 0,0062	0,006	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
									0,452

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Ja	80	3 (3,8%)	47	5 (10,6%)	0,33 (0,07; 1,44) 0,1391	0,35 (0,09; 1,41) 0,1401	-0,07 (-0,17; 0,03) 0,1244	0,1229	
Nein	134	2 (1,5%)	62	6 (9,7%)	0,14 (0,03; 0,72) 0,0187	0,15 (0,03; 0,74) 0,0198	-0,08 (-0,16; -0,01) 0,0072	0,0071	
RAS Mutationsstatus									
									0,5432
Positiv	13	0 (0%)	3	1 (33,3%)	0,06 (0,00; 1,99) 0,9522	0,10 (0,00; 1,92) NE	-0,33 (-0,87; 0,20) 0,0374	0,0316	
Negativ	53	2 (3,8%)	16	2 (12,5%)	0,27 (0,04; 2,13) 0,2158	0,30 (0,05; 1,98) 0,2114	-0,09 (-0,26; 0,08) 0,1937	0,1905	
Unbekannt	148	3 (2,0%)	90	8 (8,9%)	0,21 (0,05; 0,82) 0,0248	0,23 (0,06; 0,84) 0,0259	-0,07 (-0,13; -0,01) 0,0147	0,0145	
RET-RAS Mutationsstatus									
									0,3227
Neg-Pos	10	0 (0%)	3	1 (33,3%)	0,08 (0,00; 2,59) 0,9452	0,12 (0,01; 2,41) NE	-0,33 (-0,87; 0,20) 0,0679	0,0574	

	Cabozantinib (N=214)		Placebo (N=109)						
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse(%)	Odds Ratio (95% KI) p-Wert [1]	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert [1]	Risiko-differenz (95% KI) p-Wert	p-Wert [2] nicht stratifiziert	p-Wert [3] für tx*Sub-gruppen-interaktion
Neg-Neg	22	1 (4,5%)	8	1 (12,5%)	0,33 (0,02; 6,06) 0,4578	0,36 (0,03; 5,15) 0,4545	-0,08 (-0,32; 0,17) 0,4476	0,4399	
Neg-Unb	3	0 (0%)	0	0 (0,0%)	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	NE	

[1] Alle Punktschätzer und Konfidenzintervalle entstammen der Proc Freq, p-Werte zum OR der Proc Logistic, and p-Werte zum RR der Proc Genmod, [2] nicht stratifizierter Chi^2-Test. Zweite Zeile: p-Wert für Gesamteffekt entstammt CMH-Test bei Verwendung von Proc Freq , [3] Homogenitätstest verwendet Chi^2-Test und Proc Freq. Quelle: t_propsub_ae34ht.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, NE: nicht berechnet; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET: Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

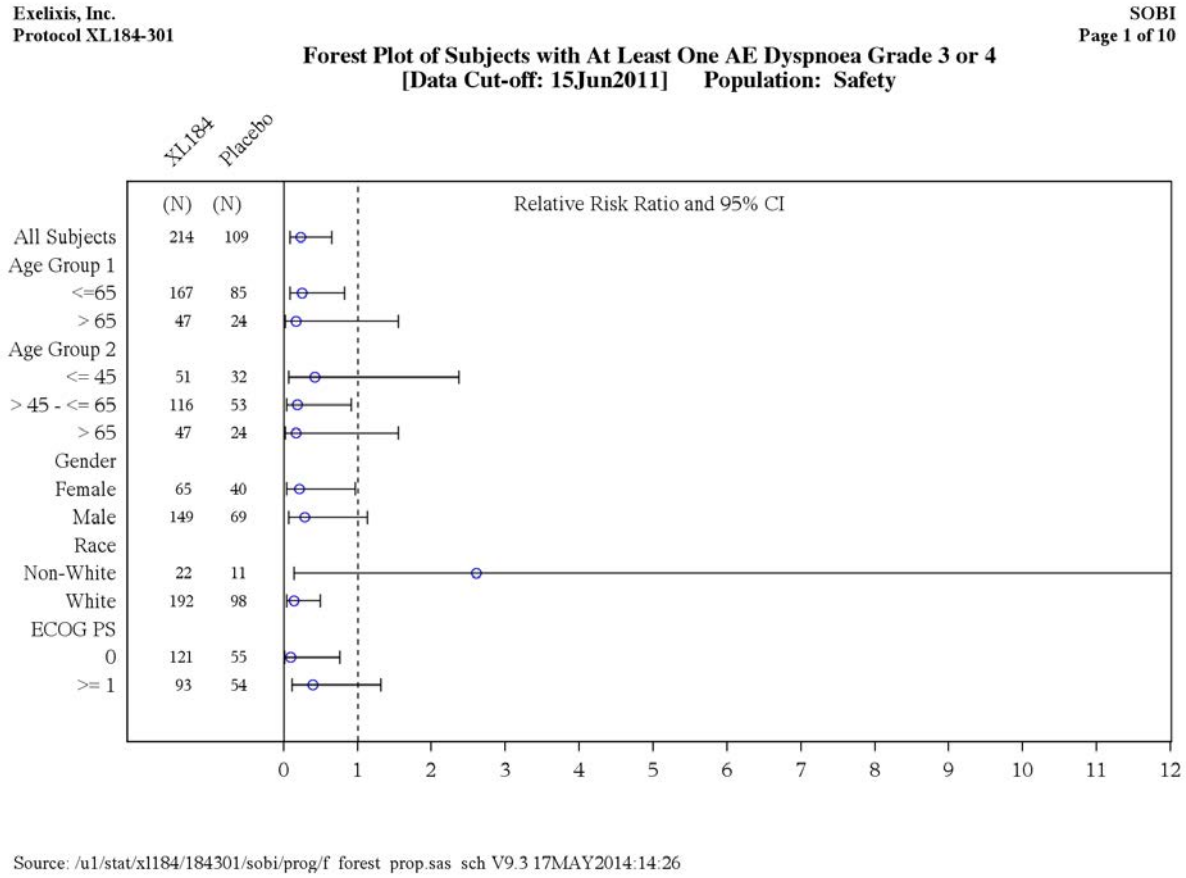


Abbildung 4-405: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe

Quelle: f53_forest_f34dysp

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

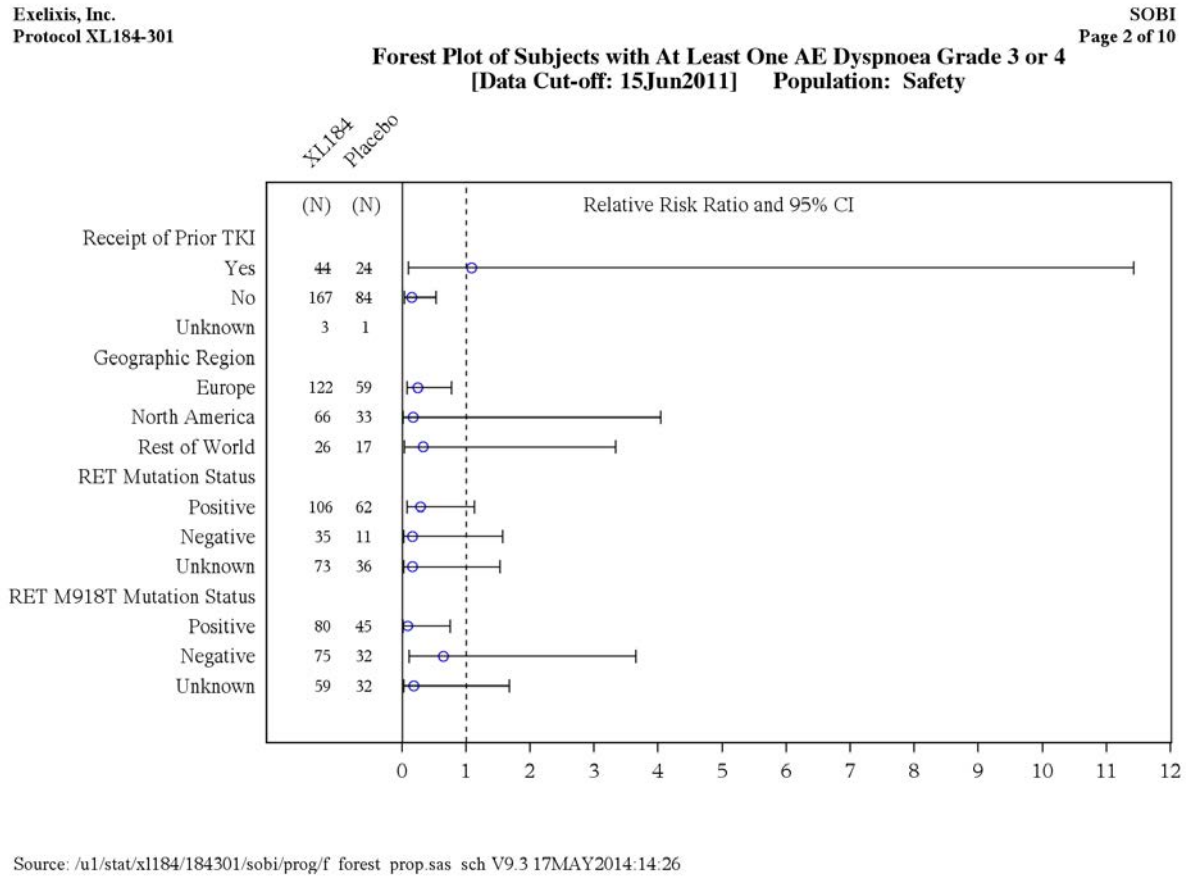


Abbildung 4-406: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe

Quelle: f53_forest_f34dysp

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

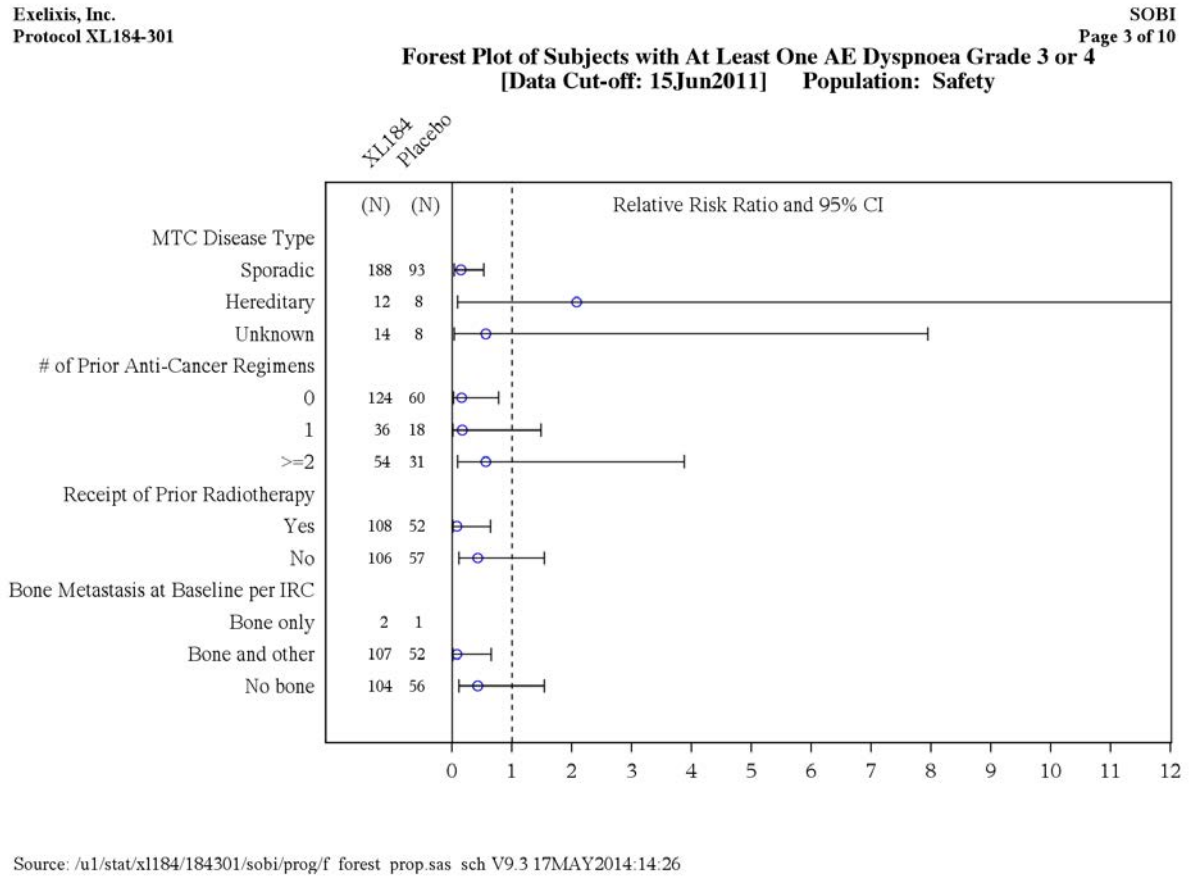


Abbildung 4-407: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe
Quelle: f53_forest_f34dysp
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

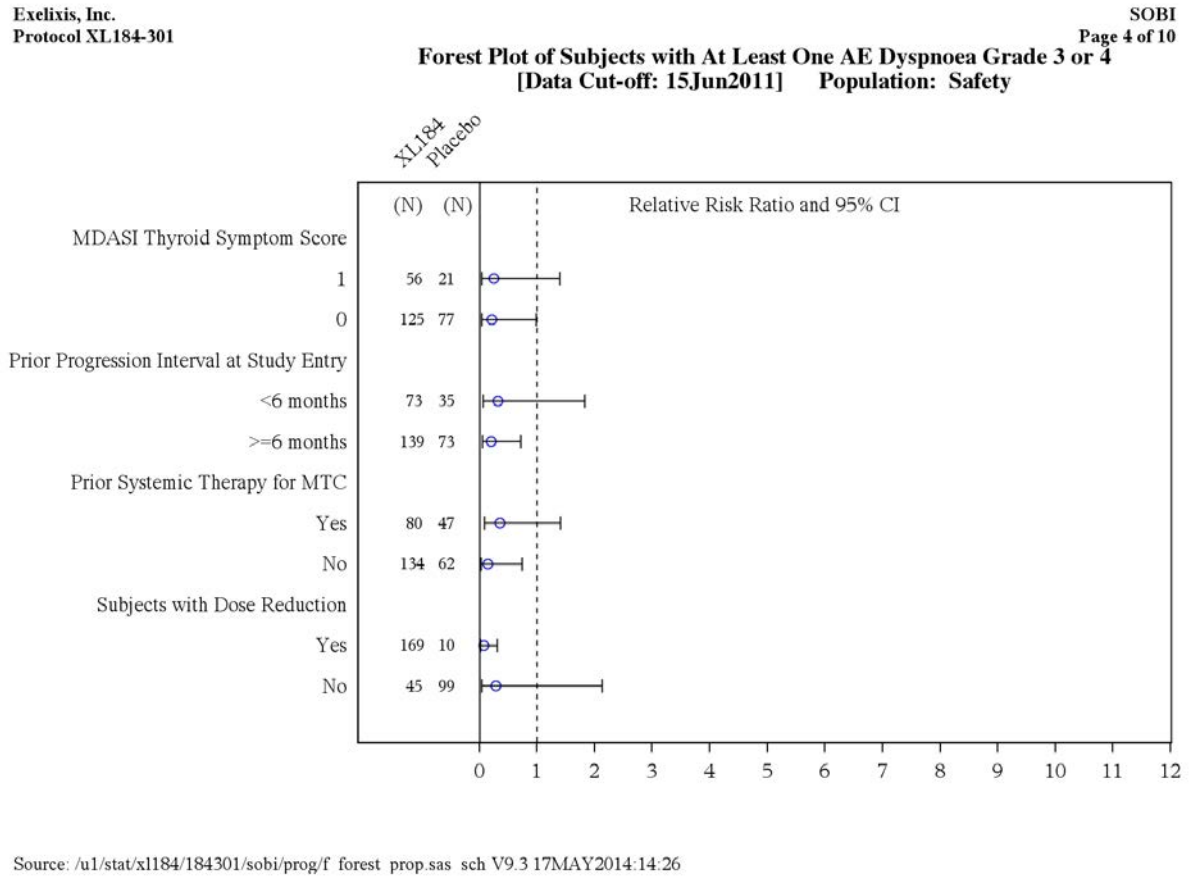


Abbildung 4-408: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe

Quelle: f53_forest_f34dysp

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

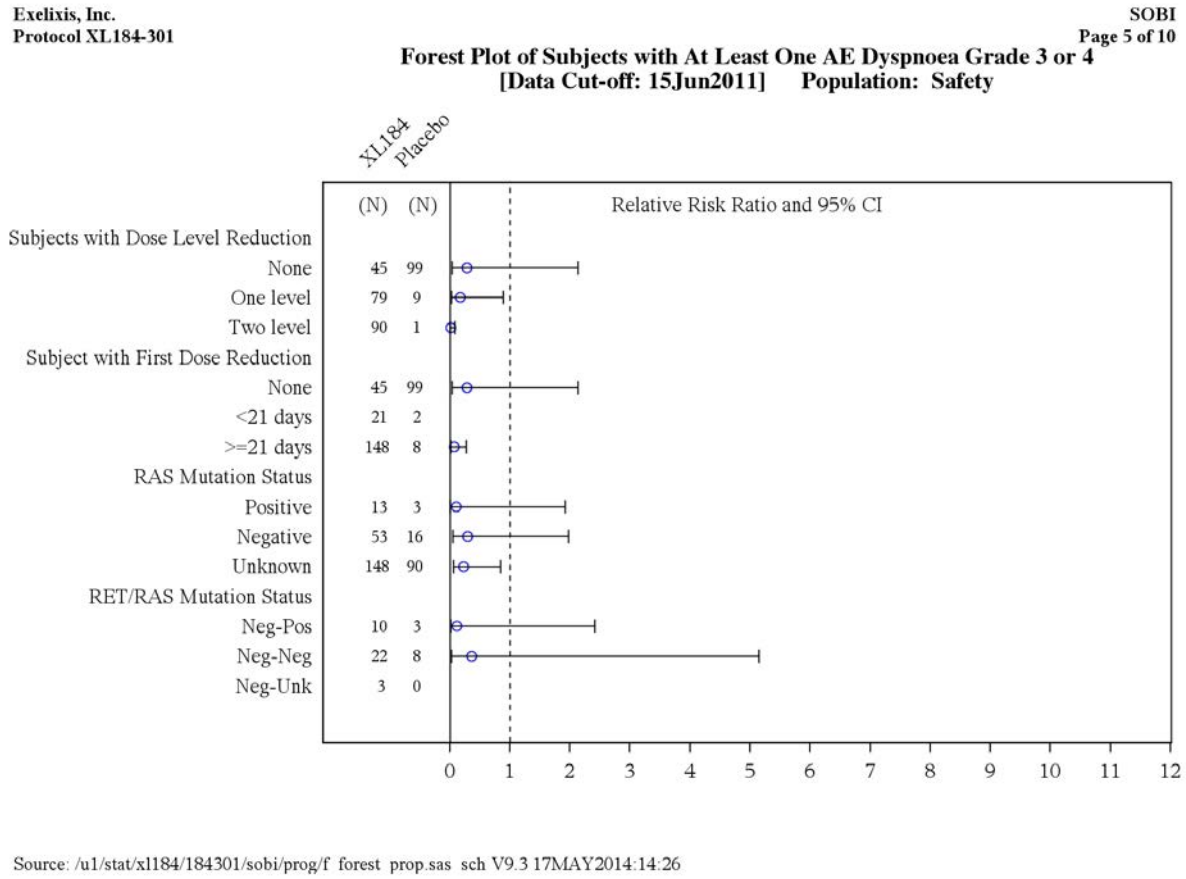


Abbildung 4-409: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe

Quelle: f53_forest_f34dysp

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-389: Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 - Dyspnoe

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Gesamt									
	214	5(2,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	109	11(10,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	0,13(0,04;0,39)	
							0,0001	0,12(0,04;0,40)	
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	8(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0008	0,15(0,04;0,53)	0,833
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	3(12,5%)	n. b.(176,0;n. b.)	0,0170	0,10(0,01;1,00)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	2(3,9%)	n. b.(582,0;n. b.)	32	3(9,4%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,1516	0,29(0,05;1,76)	0,677
45 - 65	116	2(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	5(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0022	0,10(0,02;0,57)	
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	3(12,5%)	n. b.(176,0;n. b.)	0,0170	0,10(0,01;1,00)	
Geschlecht									
Frauen	65	2(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	6(15,0%)	n. b.(176,0;n. b.)	0,0031	0,10(0,02;0,60)	0,642
Männer	149	3(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	5(7,2%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,0042	0,15(0,04;0,66)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	2(9,1%)	n. b.(349,0;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4913	168E5(0,00;n. b.)	0,992
Kaukasisch	192	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	11(11,2%)	n. b.(254,0;n. b.)	<0,0001	0,08(0,02;0,29)	
ECOG-PS									
0	121	1(0,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	5(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0008	0,06(0,01;0,53)	0,316

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
>1	93	4(4,3%)	n. b.(582,0;n. b.)	54	6(11,1%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,0082	0,19(0,05;0,73)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	2(4,5%)	n. b.(582,0;n. b.)	24	1(4,2%)	n. b.(126,0;n. b.)	0,3740	0,30(0,02;4,97)	0,515
Nein	167	3(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	10(11,9%)	n. b.(254,0;n. b.)	<0,0001	0,09(0,03;0,35)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	4(3,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	8(13,6%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,0002	0,13(0,04;0,45)	0,898
Nordamerika	66	0	n. b.(n. b.;n. b.)	33	1(3,0%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,0130	0,00(0,00;n. b.)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	2(11,8%)	n. b.(153,0;n. b.)	0,2579	0,27(0,02;3,03)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	6(9,7%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,0013	0,13(0,03;0,53)	0,853
Negativ	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	2(18,2%)	153,0(153,0;n. b.)	0,0051	0,06(0,00;0,73)	
Unbekannt	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	3(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0643	0,16(0,02;1,50)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	6(13,3%)	n. b.(188,0;n. b.)	0,0001	0,04(0,00;0,37)	0,244
Negativ	75	3(4,0%)	n. b.(582,0;n. b.)	32	2(6,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3377	0,43(0,07;2,57)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	3(9,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0830	0,17(0,02;1,65)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	10(10,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	<0,0001	0,09(0,02;0,32)	0,952
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(582,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(54,0;n. b.)	0,5699	0,46(0,03;7,32)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	6(10,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0017	0,11(0,02;0,57)	0,668
1	36	1(2,8%)	n. b.(582,0;n. b.)	18	3(16,7%)	254,0(176,0;n. b.)	0,0010	0,00(0,00;n. b.)	
>=2	54	2(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	2(6,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1759	0,26(0,03;2,08)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	1(0,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	6(11,5%)	n. b.(188,0;n. b.)	<0,0001	0,04(0,00;0,35)	0,141
Nein	106	4(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	5(8,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0487	0,28(0,07;1,07)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,361
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	1(0,9%)	n. b.(582,0;n. b.)	52	6(11,5%)	n. b.(188,0;n. b.)	<0,0001	0,00(0,00;n. b.)	
Keine Knochenmetastasen	104	4(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	5(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0572	0,29(0,08;1,12)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	2(3,6%)	n. b.(582,0;n. b.)	21	3(14,3%)	n. b.(153,0;n. b.)	0,0493	0,20(0,03;1,19)	0,831
Niedrig	125	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	6(7,8%)	n. b.(254,0;n. b.)	0,0009	0,10(0,02;0,51)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	3(8,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1230	0,27(0,04;1,61)	0,533

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
≥ 6 Monate	139	3(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	8(11,0%)	n. b.(188,0;n. b.)	<0,0001	0,08(0,02;0,31)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	3(3,8%)	n. b.(582,0;n. b.)	47	5(10,6%)	n. b.(176,0;n. b.)	0,0016	0,09(0,02;0,53)	0,559
Nein	134	2(1,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	6(9,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0013	0,11(0,02;0,55)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	1(33,3%)	n. b.(18,0;n. b.)	0,0374	0,00(0,00;n. b.)	0,976
Negativ	53	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	2(12,5%)	n. b.(153,0;n. b.)	0,0859	0,20(0,03;1,50)	
Unbekannt	148	3(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	8(8,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0004	0,12(0,03;0,46)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	1(33,3%)	n. b.(18,0;n. b.)	0,0679	0,00(0,00;n. b.)	1,000
Neg-Neg	22	1(4,5%)	n. b.(162,0;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(153,0;n. b.)	0,1016	0,13(0,01;2,22)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_53.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies bei den SUE - Pneumonien der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

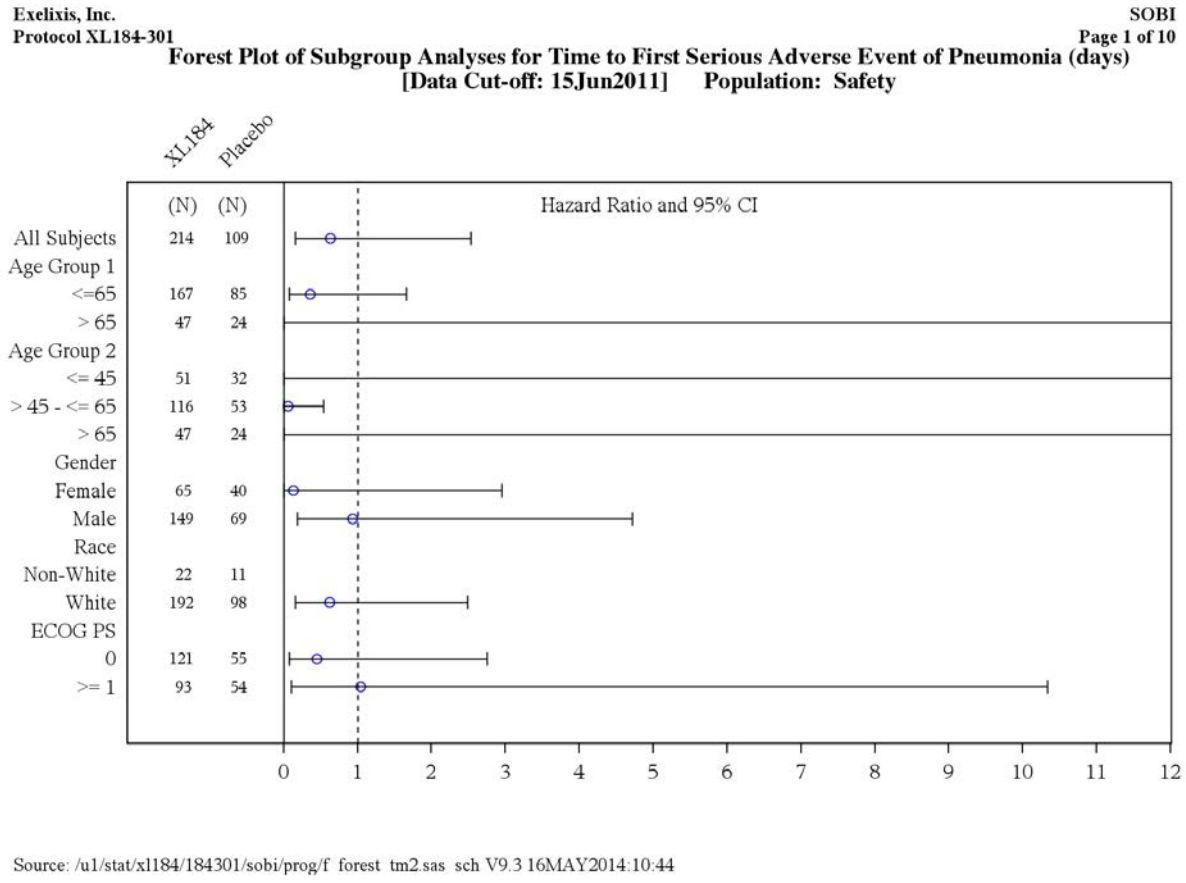


Abbildung 4-410: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien

Quelle: f45_forest_fspneu

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

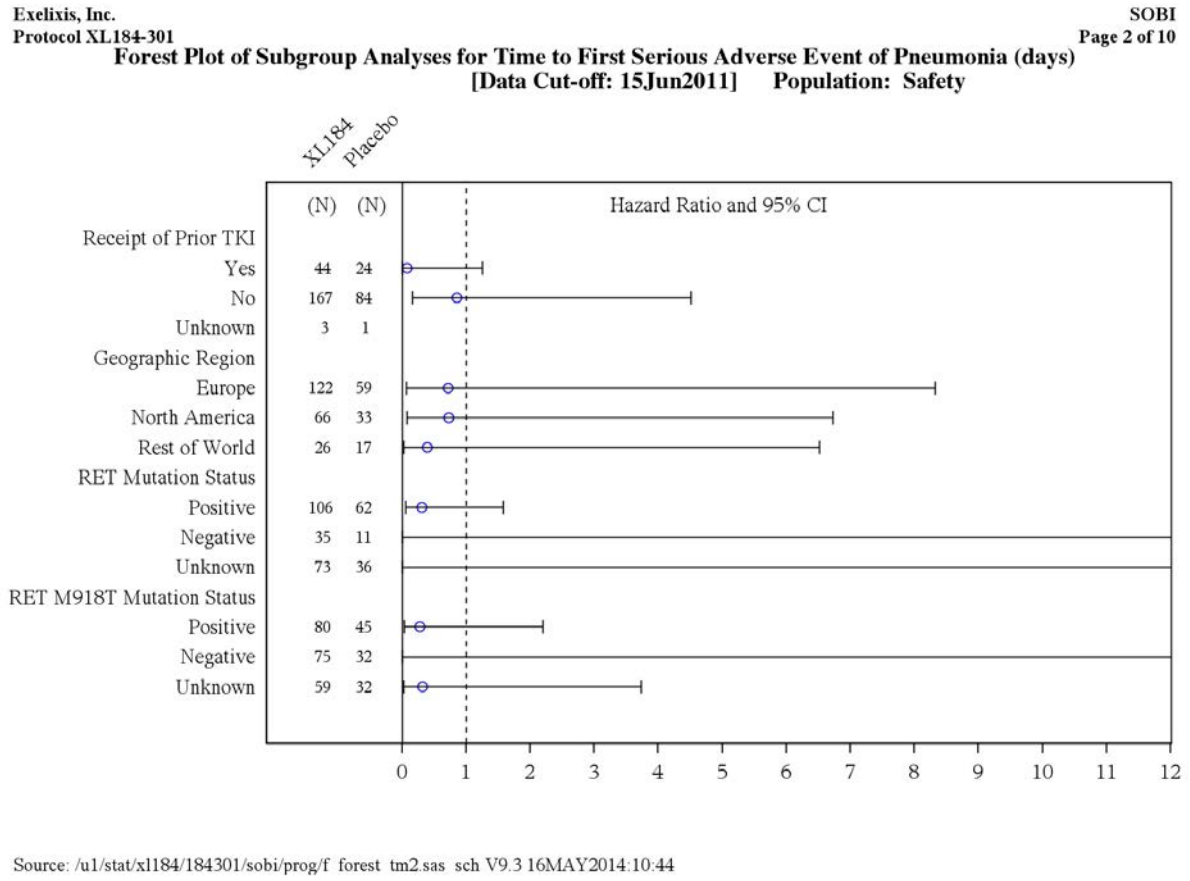


Abbildung 4-411: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien

Quelle: f45_forest_fspneu

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

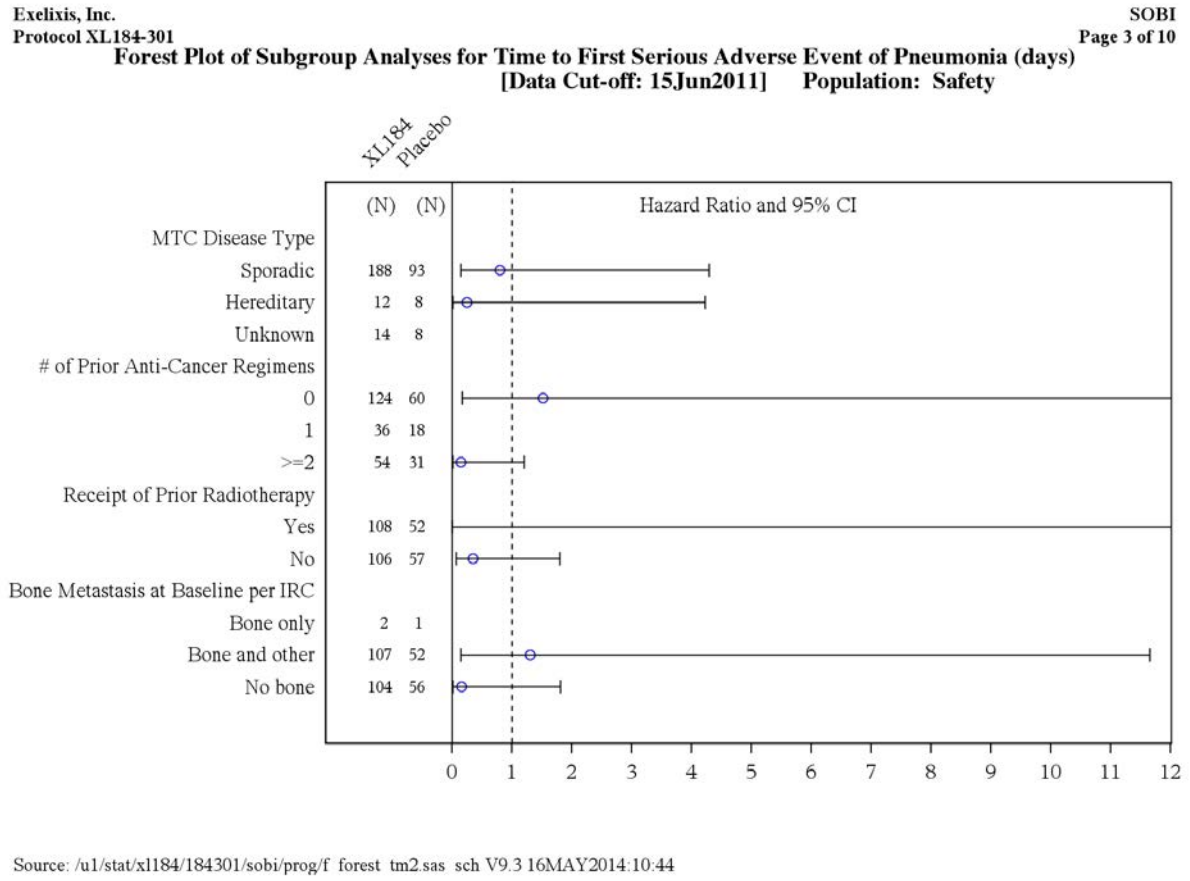


Abbildung 4-412: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien

Quelle: f45_forest_fspneu

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

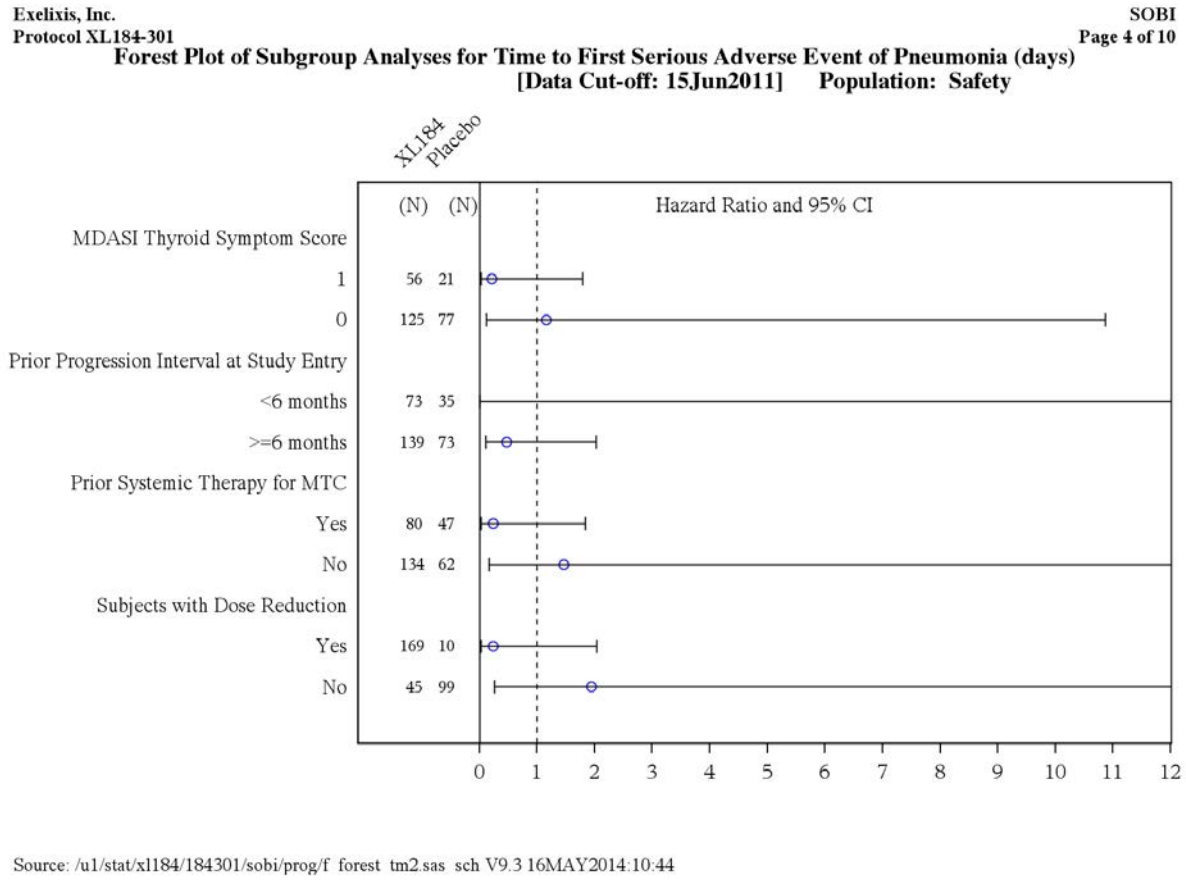


Abbildung 4-413: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien

Quelle: f45_forest_fspneu

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

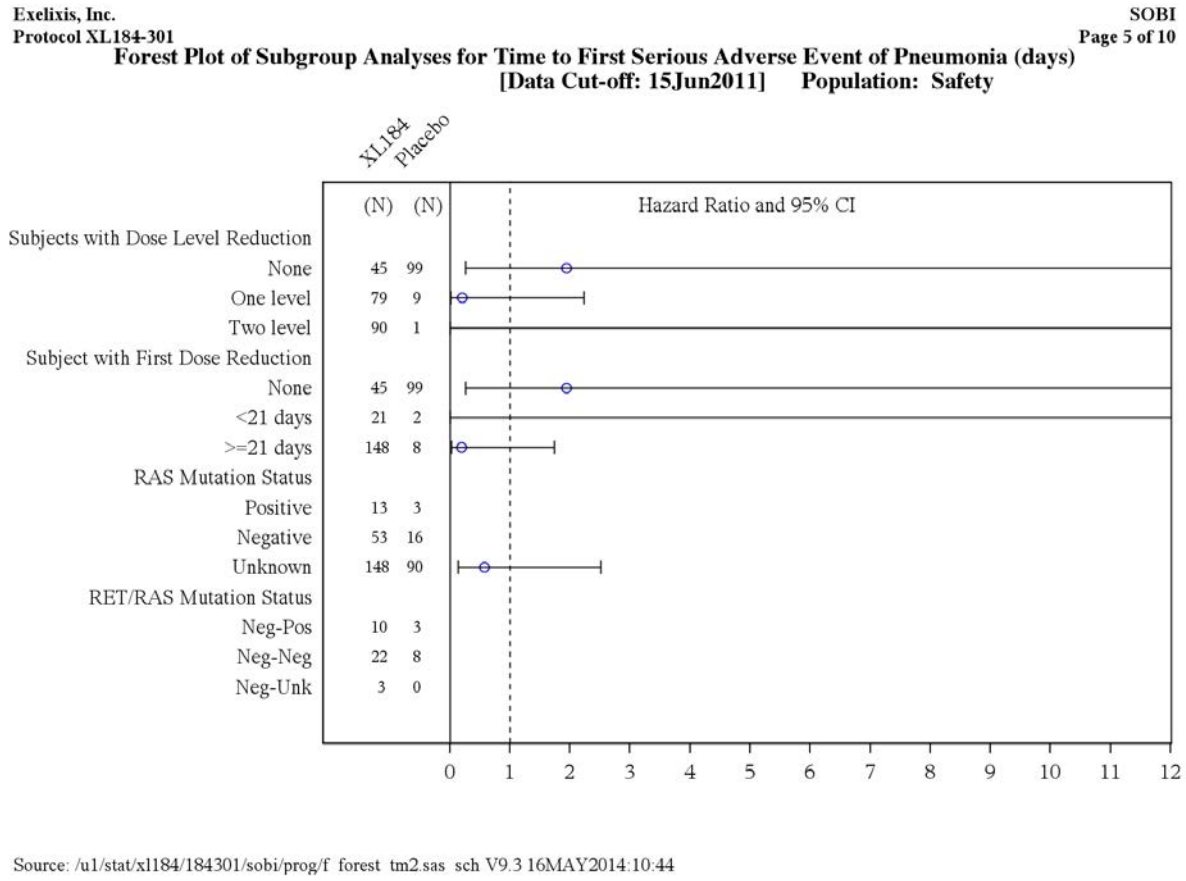


Abbildung 4-414: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien

Quelle: f45_forest_fspneu

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-390: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten SUE - Pneumonien

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	3(3,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1720	0,36(0,08;1,66)	0,992
> 65	47	3(6,4%)	n. b.(381,0;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3345	145E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	3(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2344	171E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	1(0,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	3(5,7%)	n. b.(265,0;n. b.)	0,0011	0,05(0,01;0,54)	
> 65	47	3(6,4%)	n. b.(381,0;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3345	145E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	1(1,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	1(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1549	0,13(0,01;2,96)	0,457
Männer	149	6(4,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	2(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9332	0,93(0,18;4,72)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Kaukasisch	192	7(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	3(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4945	0,62(0,15;2,49)	
ECOG-PS									
0	121	3(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	2(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3761	0,45(0,07;2,75)	0,530
≥1	93	4(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9736	1,04(0,10;10,33)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	2(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	1(4,2%)	265,0(n. b.;n. b.)	0,0200	0,08(0,00;1,25)	0,913

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	5(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	2(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8492	0,85(0,16;4,51)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	1(1,7%)	n. b.(265,0;n. b.)	0,7925	0,72(0,06;8,32)	0,877
Nordamerika	66	4(6,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	1(3,0%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,7770	0,73(0,08;6,72)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(315,0;n. b.)	17	1(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5006	0,39(0,02;6,52)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	3(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1357	0,30(0,06;1,57)	1,000
Negativ	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6780	115E5(0,00;)	
Unbekannt	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3785	136E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	2(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	2(4,4%)	n. b.(265,0;n. b.)	0,2001	0,27(0,03;2,20)	0,883
Negativ	75	3(4,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3355	142E5(0,00;)	
Unbekannt	59	2(3,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,3394	0,32(0,03;3,73)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	5(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8004	0,81(0,15;4,29)	0,961
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(238,0;n. b.)	8	1(12,5%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,3022	0,25(0,01;4,23)	
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(381,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	5(4,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7032	1,52(0,17;13,41)	0,522

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
≥2	54	2(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	2(6,5%)	265,0(265,0;n. b.)	0,0485	0,15(0,02;1,21)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	4(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3646	135E5(0,00;)	0,994
Nein	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	3(5,3%)	n. b.(265,0;n. b.)	0,1928	0,35(0,07;1,81)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,407
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	6(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8082	1,31(0,15;11,65)	
Keine Knochenmetastasen	104	1(1,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	2(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0933	0,16(0,01;1,81)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	2(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	2(9,5%)	n. b.(150,0;n. b.)	0,1235	0,21(0,03;1,79)	0,175
Niedrig	125	4(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8932	1,17(0,12;10,87)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5930	133E5(0,00;)	0,995
≥ 6 Monate	139	6(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	3(4,1%)	n. b.(265,0;n. b.)	0,3005	0,47(0,11;2,02)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	2(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	2(4,3%)	n. b.(265,0;n. b.)	0,1430	0,24(0,03;1,84)	0,334

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	134	5(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7294	1,46(0,17;12,90)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	1(7,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	1(1,9%)	n. b.(381,0;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	148	5(3,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	3(3,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4612	0,58(0,13;2,52)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	1(10,0%)	n. b.(90,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_45.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies bei den SUE - Hypokalzämie der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

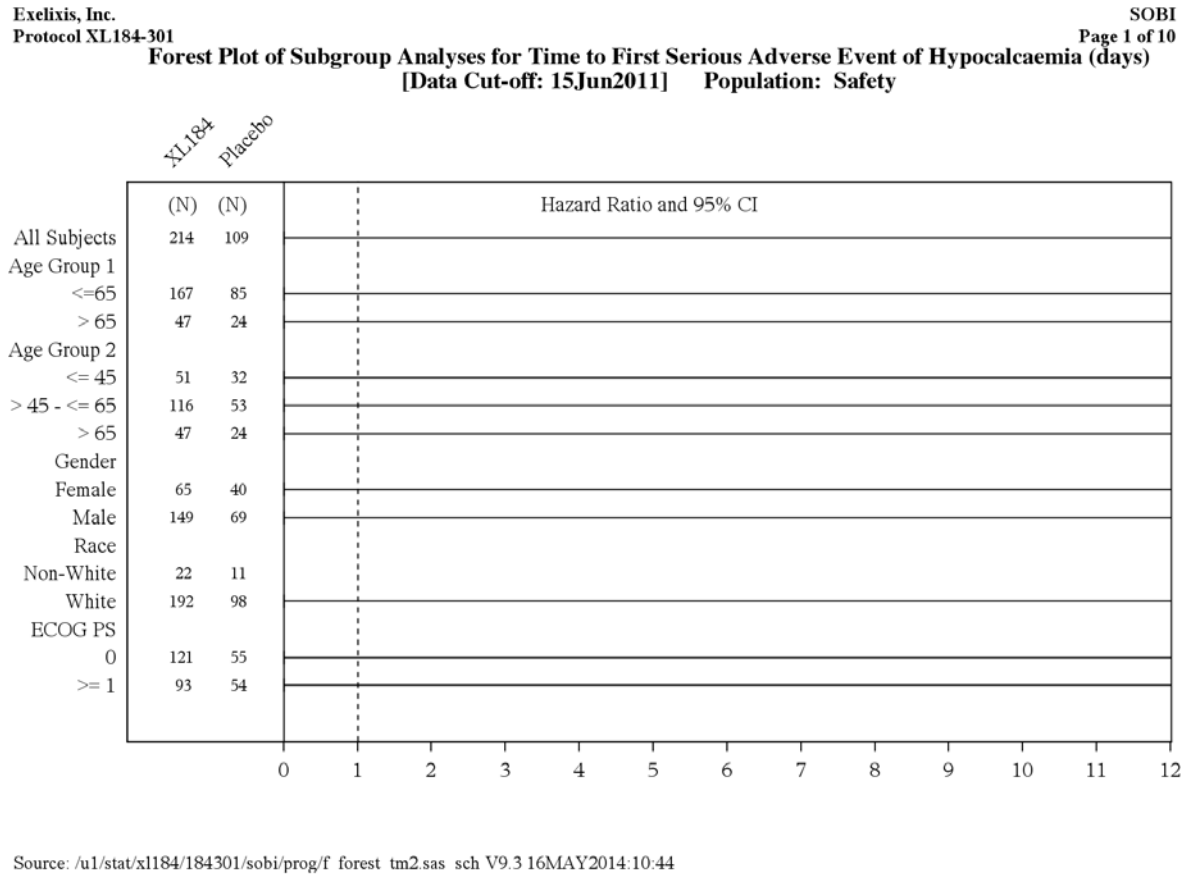


Abbildung 4-415: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie

Quelle: f46_forest_fshyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

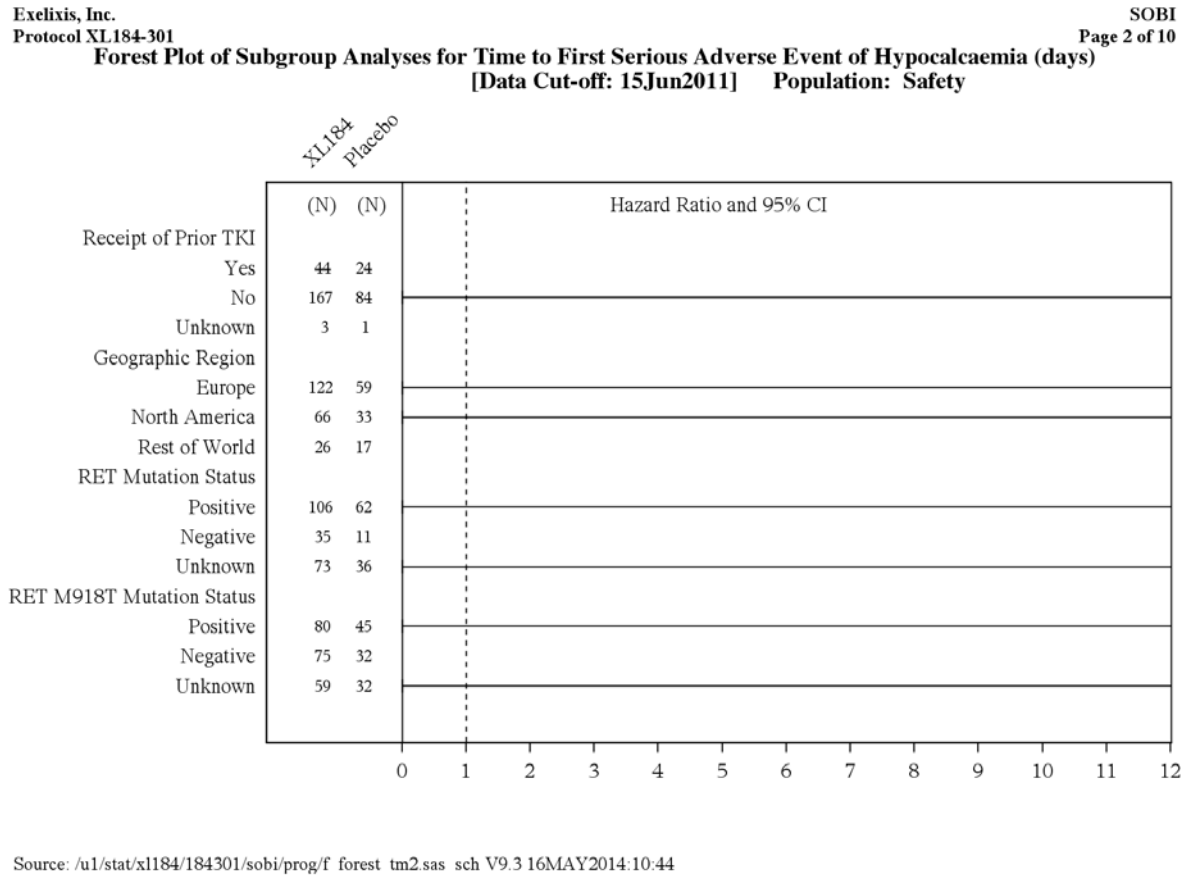


Abbildung 4-416: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie

Quelle: f46_forest_fshyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

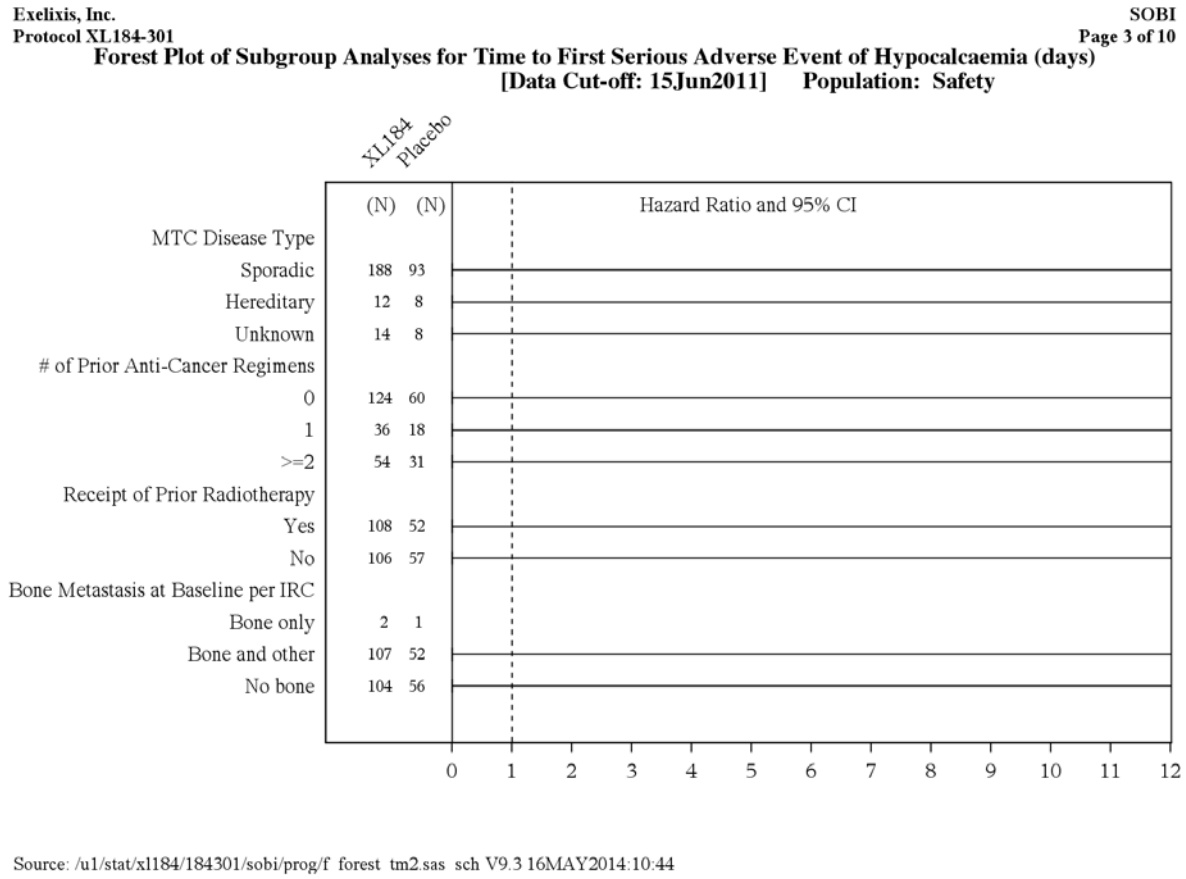


Abbildung 4-417: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie

Quelle: f46_forest_fshyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

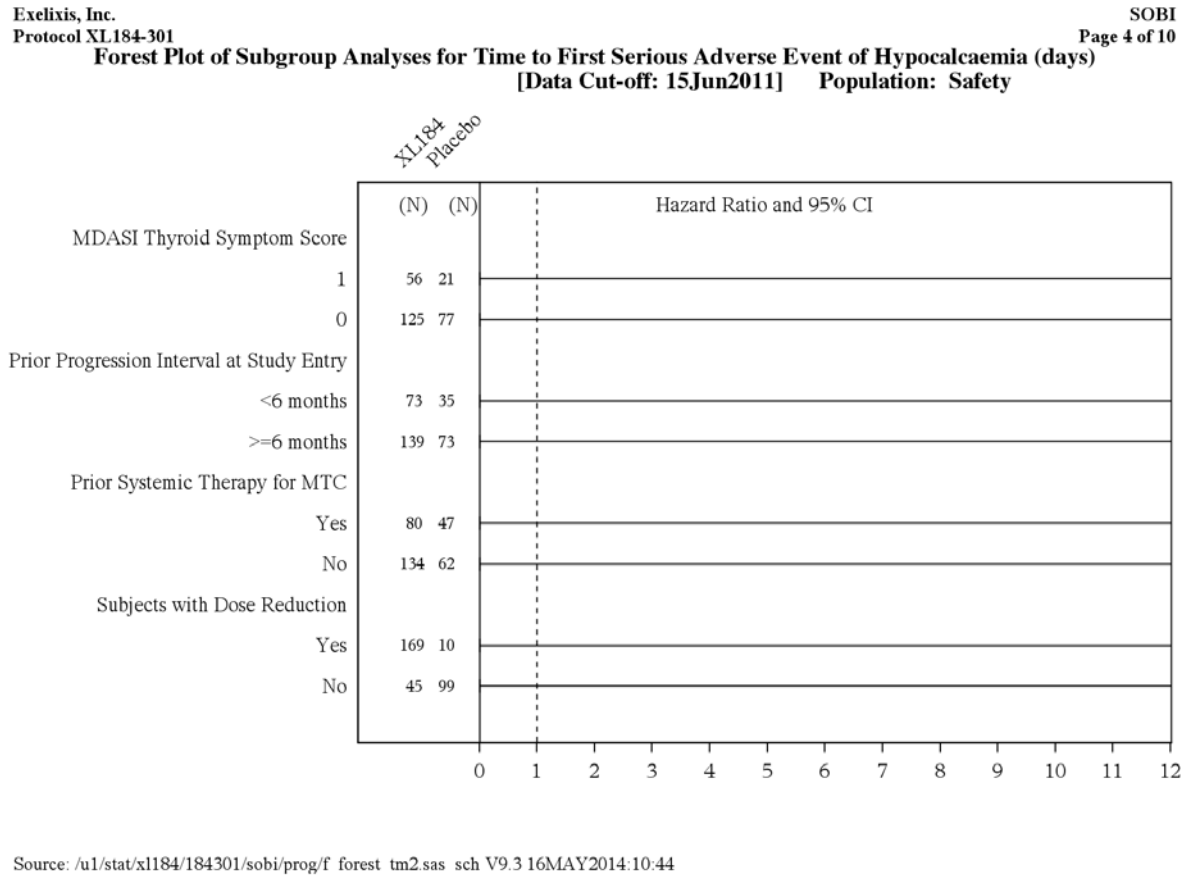


Abbildung 4-418: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie

Quelle: f46_forest_fshyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

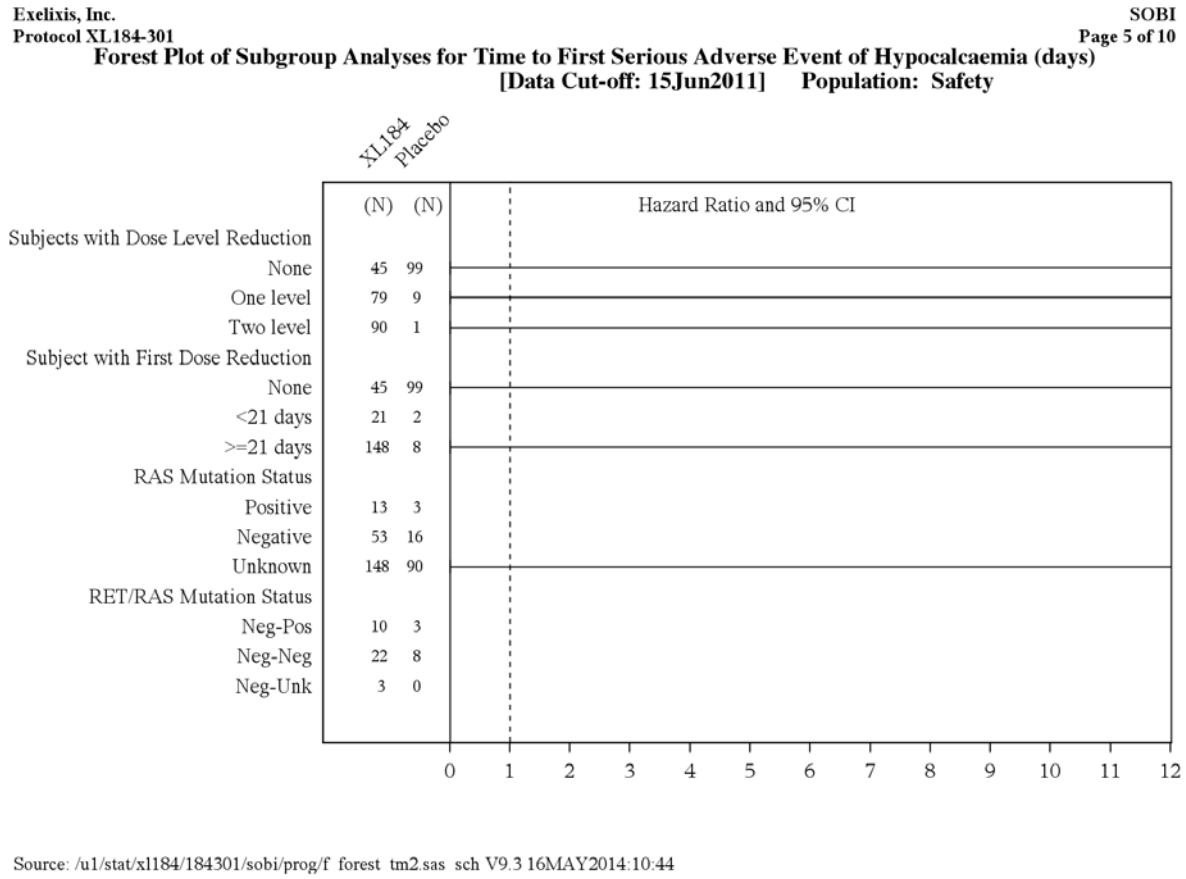


Abbildung 4-419: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie

Quelle: f46_forest_fshyca

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-391: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Hypokalzämie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	5(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1115	175E5(0,00;)	1,000
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	3(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1749	197E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	2(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3395	165E5(0,00;)	
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	4(6,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1259	191E5(0,00;)	1,000
Männer	149	2(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3369	166E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,999
Kaukasisch	192	6(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0818	174E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	4(3,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1728	166E5(0,00;)	1,000
≥1	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2898	186E5(0,00;)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	6(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0840	173E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	4(3,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1680	168E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	2(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3185	172E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	5(4,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0849	193E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4964	166E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	4(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1296	189E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	0	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	59	2(3,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3129	175E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2242	172E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	2(16,7%)	n. b.(17,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2664	519E5(0,00;)	
Unbekannt	14	1(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4450	519E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3305	168E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	3(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2046	181E5(0,00;)	
≥2	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4497	188E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2297	17E6(0,00;)	1,000
Nein	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2073	179E5(0,00;)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2299	17E6(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	3(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2080	179E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	4(7,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2220	149E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2667	198E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3259	17E6(0,00;)	1,000
≥ 6 Monate	139	4(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1469	179E5(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	4(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1203	195E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	2(1,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3413	164E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	148	6(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0553	197E5(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_46.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies beim SUE - Schleimhautentzündung der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

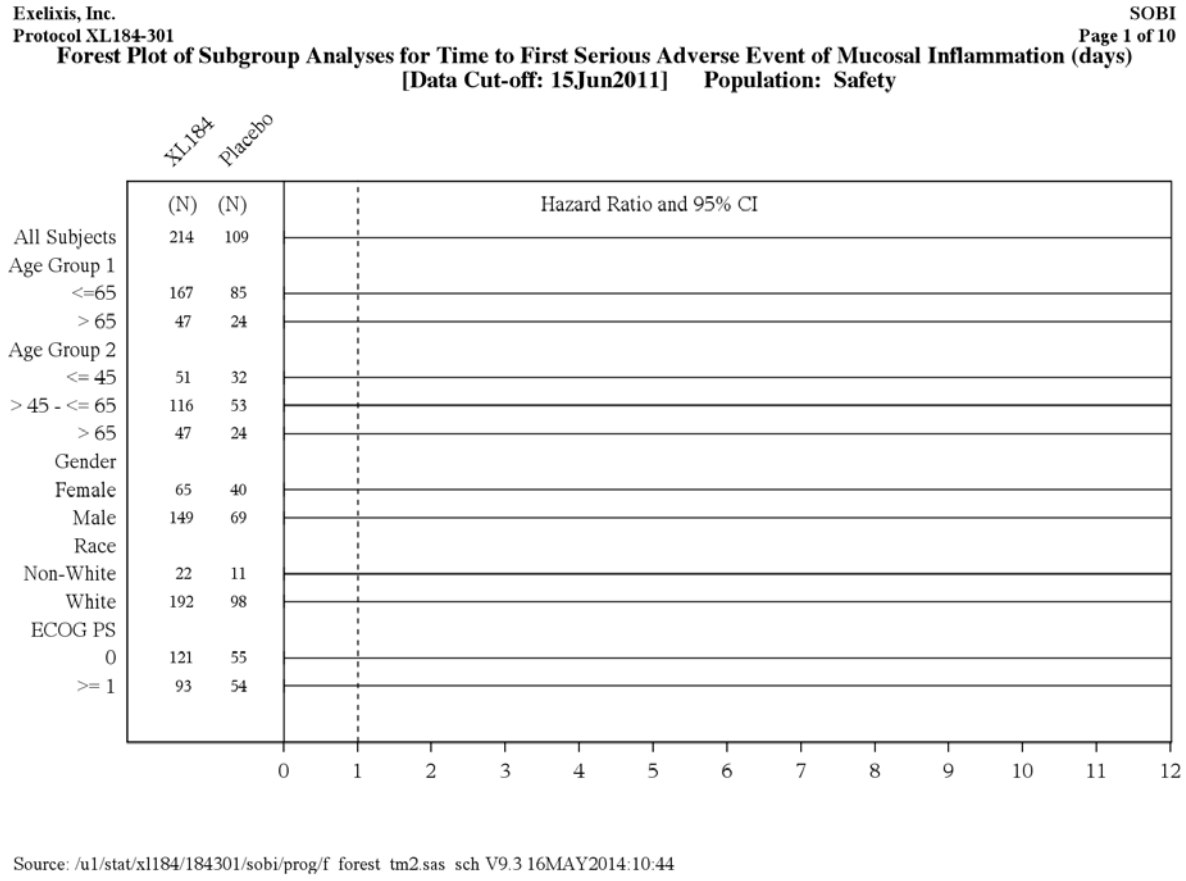


Abbildung 4-420: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung
Quelle: f47_forest_fsmuci
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

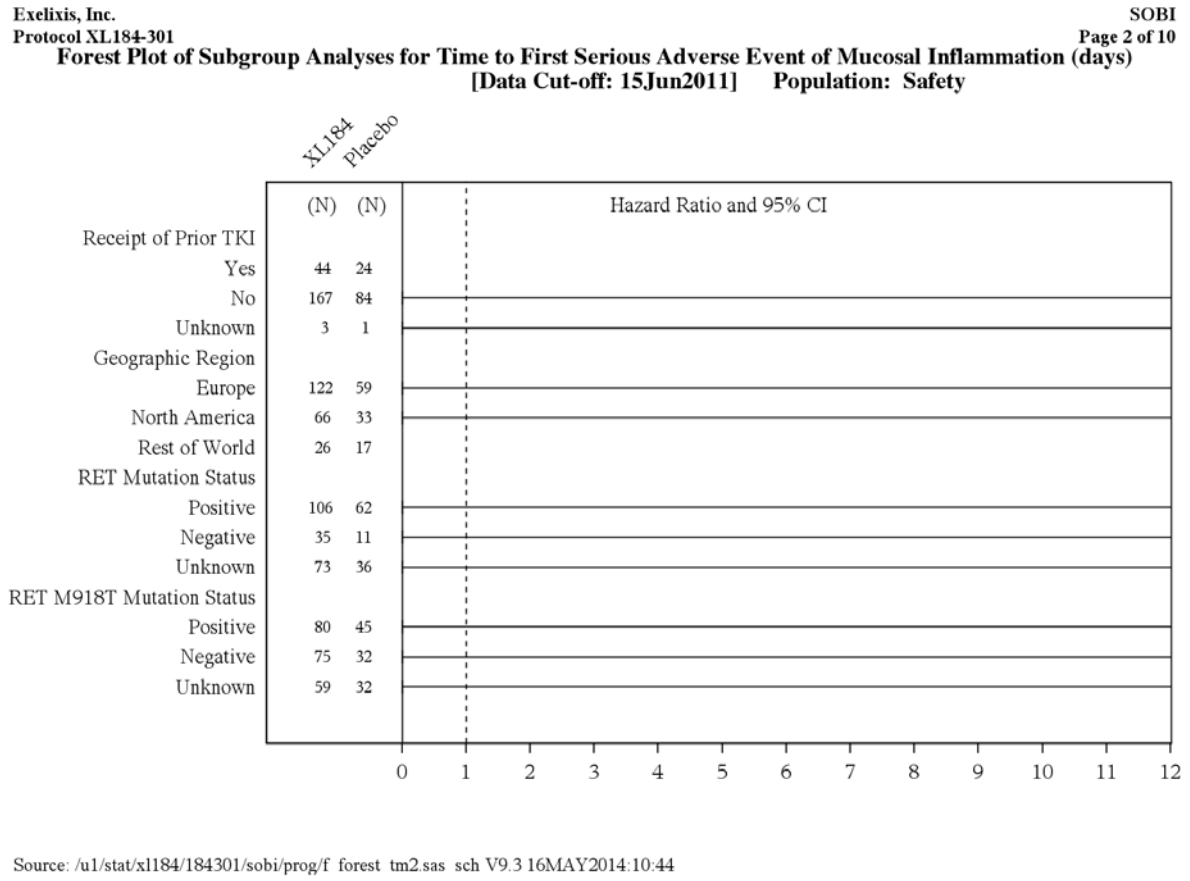


Abbildung 4-421: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung

Quelle: f47_forest_fsmuci

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

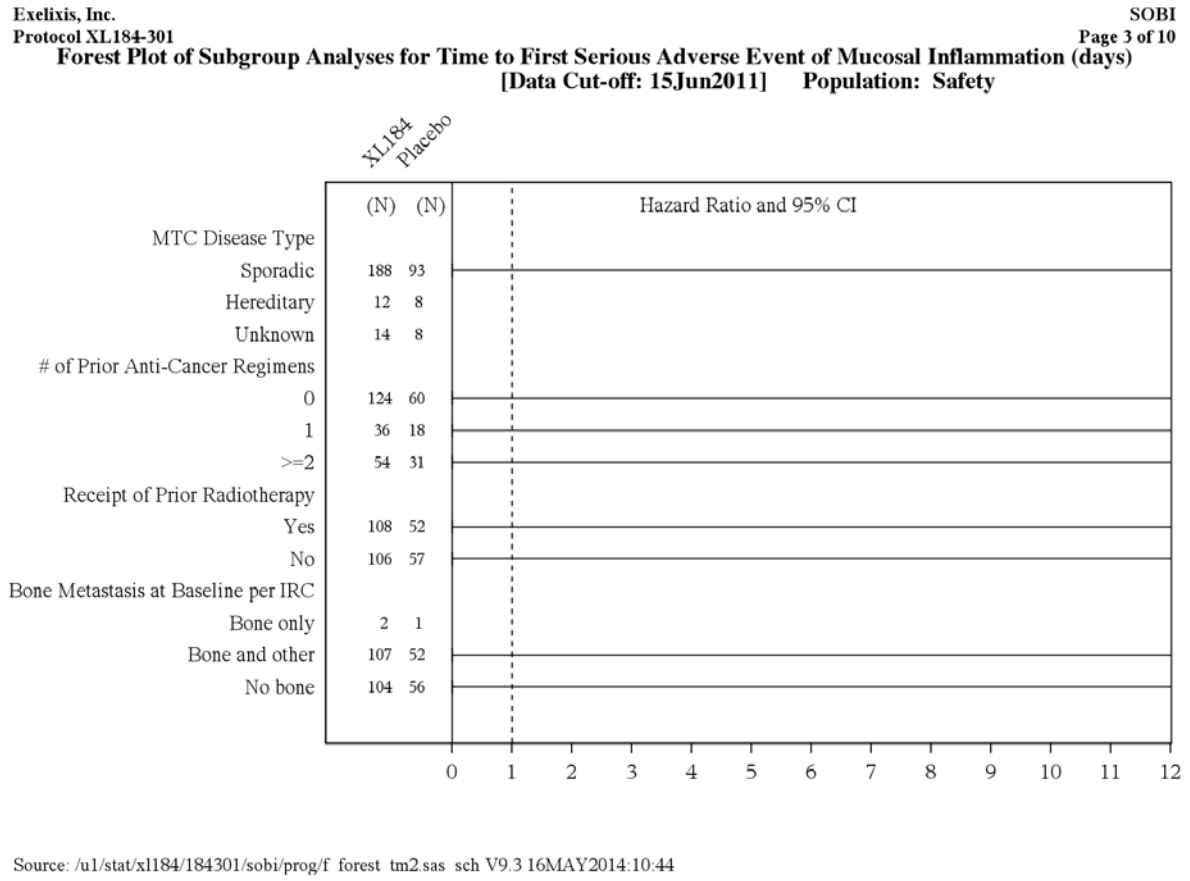


Abbildung 4-422: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung

Quelle: f47_forest_fsmuci

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

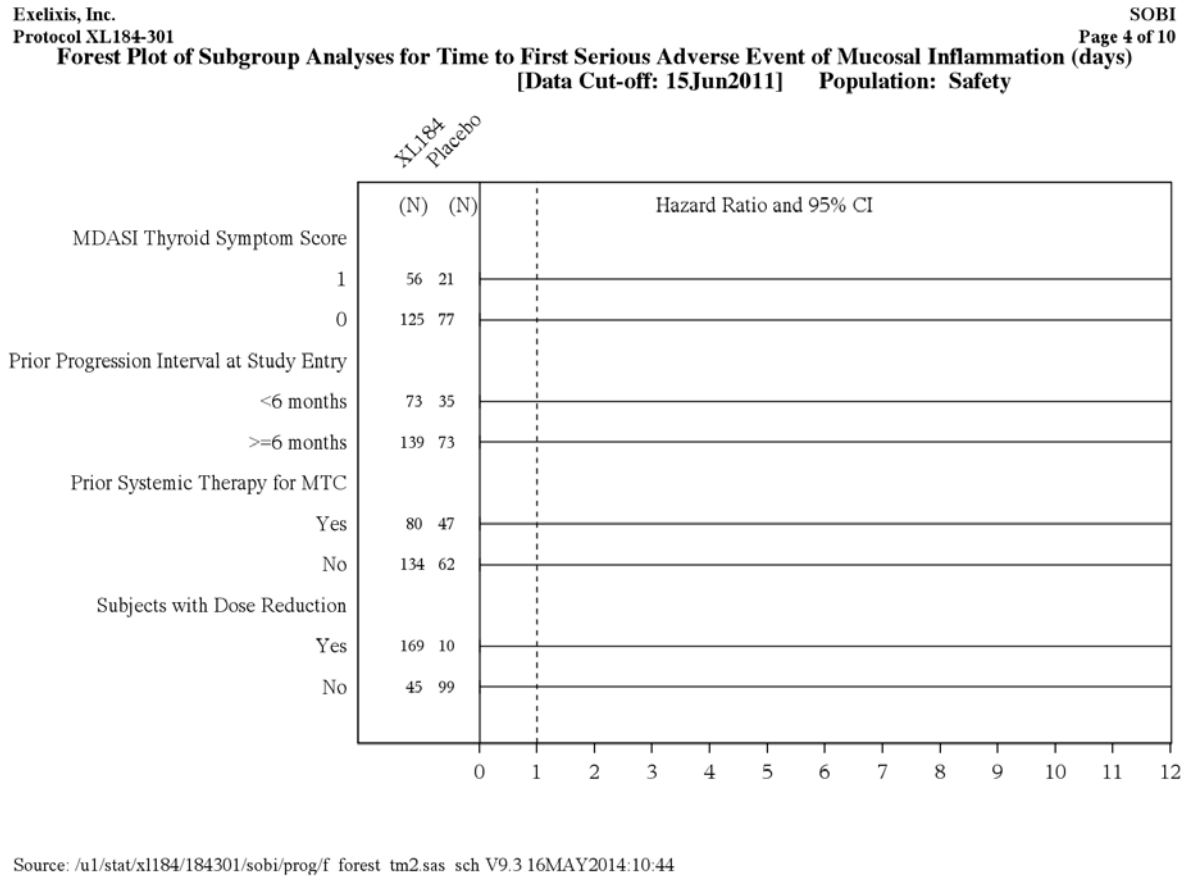


Abbildung 4-423: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung

Quelle: f47_forest_fsmuci

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

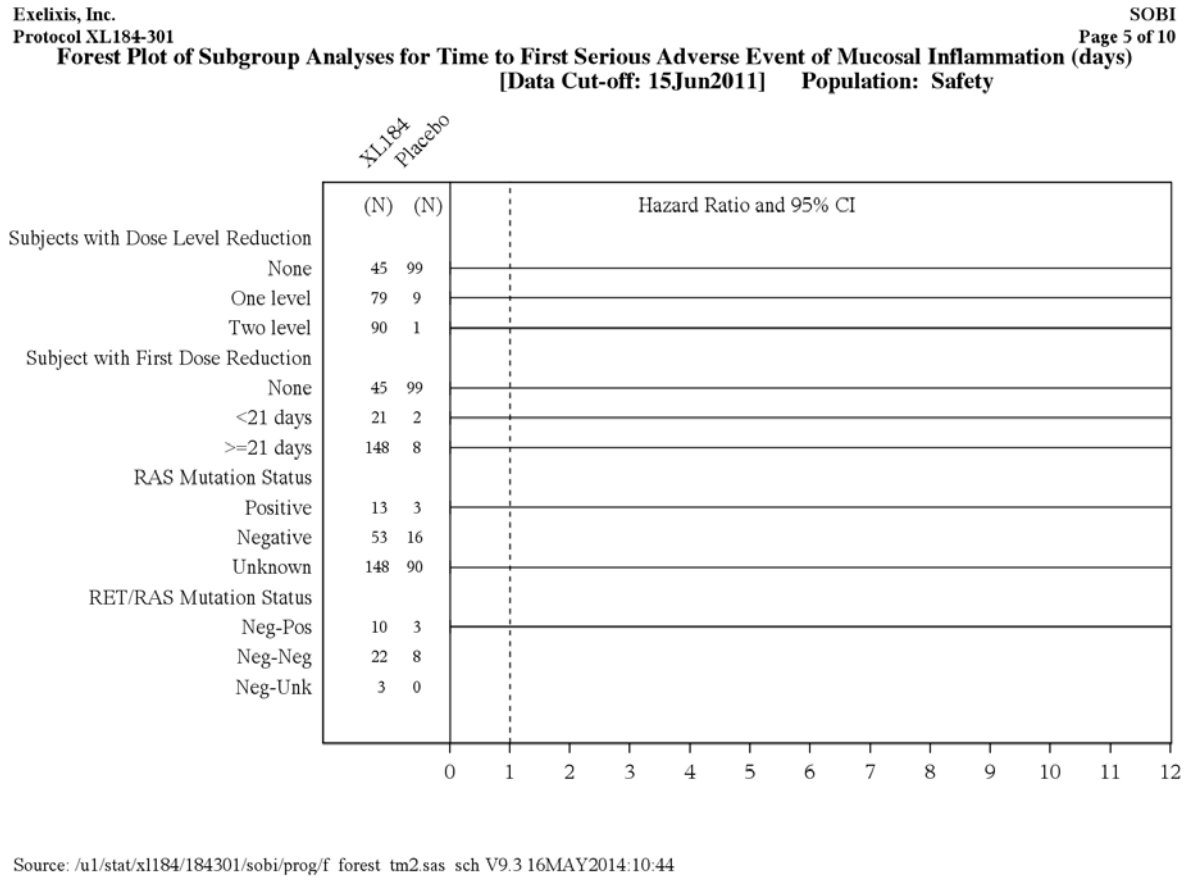


Abbildung 4-424: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung

Quelle: f47_forest_fsmuci

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-392: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Schleimhautentzündung

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	5(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1220	17E6(0,00;)	1,000
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	3(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1889	19E6(0,00;)	1,000
45 - 65	116	2(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3412	164E5(0,00;)	
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	4(6,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1290	19E6(0,00;)	1,000
Männer	149	2(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3317	168E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	1(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;)	1,000
Kaukasisch	192	5(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1214	17E6(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	4(3,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1803	164E5(0,00;)	1,000
≥1	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2917	185E5(0,00;)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	5(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1243	168E5(0,00;)	
Unbekannt	3	1(33,3%)	n. b.(14,0;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5637	385E5(0,00;)	
Geographische Region									
Europa	122	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3313	168E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	4(6,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1707	169E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2976	183E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6069	13E6(0,00;)	
Unbekannt	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2287	17E6(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5042	163E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	4(5,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2005	156E5(0,00;)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4615	182E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	6(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0933	168E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	14	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	3(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2565	16E6(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	1(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4795	173E5(0,00;)	
≥2	54	2(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2902	186E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	4(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1658	17E6(0,00;)	1,000
Nein	106	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3115	176E5(0,00;)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	1(0,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4864	17E6(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	5(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1090	176E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	3(5,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2921	148E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	1(0,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4308	199E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3492	161E5(0,00;)	1,000
≥ 6 Monate	139	4(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1565	174E5(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	3(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1803	194E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	3(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2646	157E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	1(7,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6831	114E5(0,00;)	1,000
Negativ	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	148	5(3,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0865	192E5(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	1(10,0%)	n. b.(40,0;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6374	123E5(0,00;)	1,000
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_47.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies beim SUE - Dysphagie der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

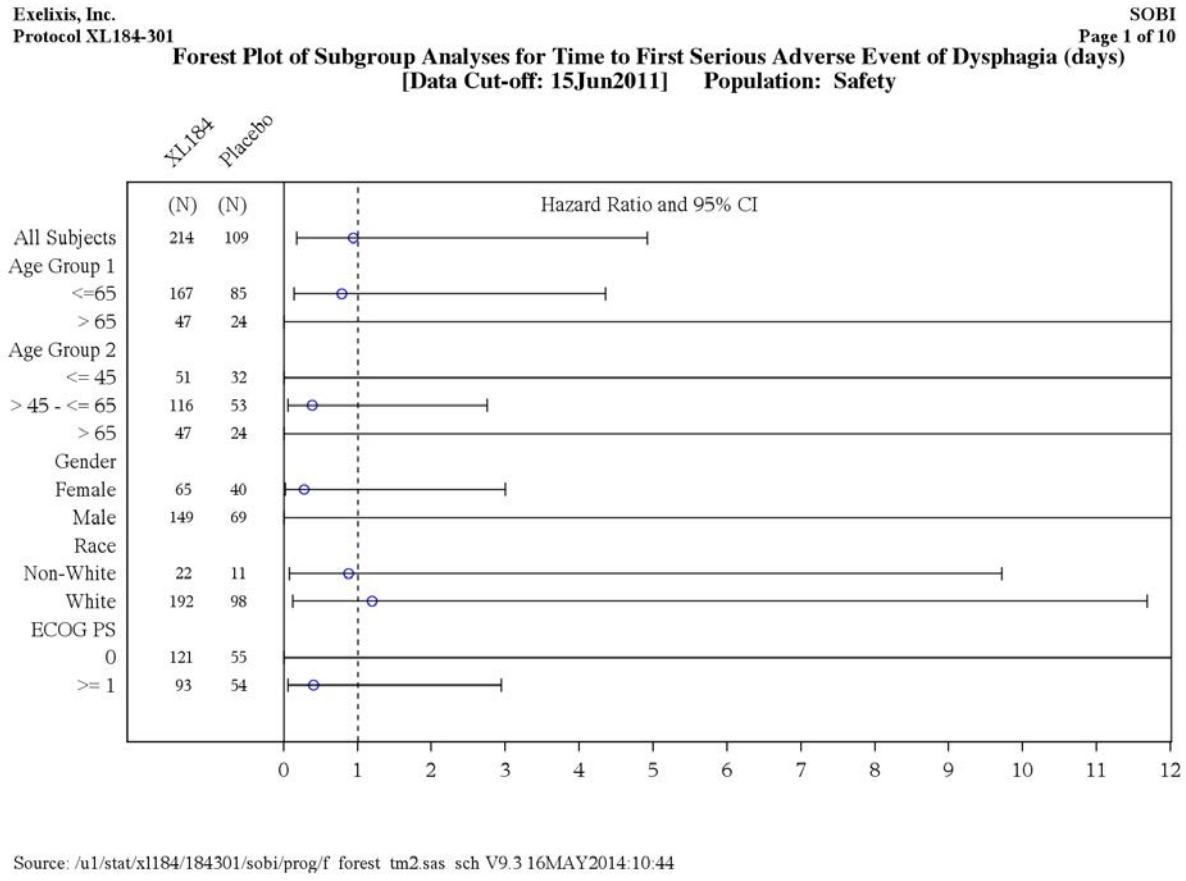


Abbildung 4-425: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie

Quelle: f48_forest_fsdys

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

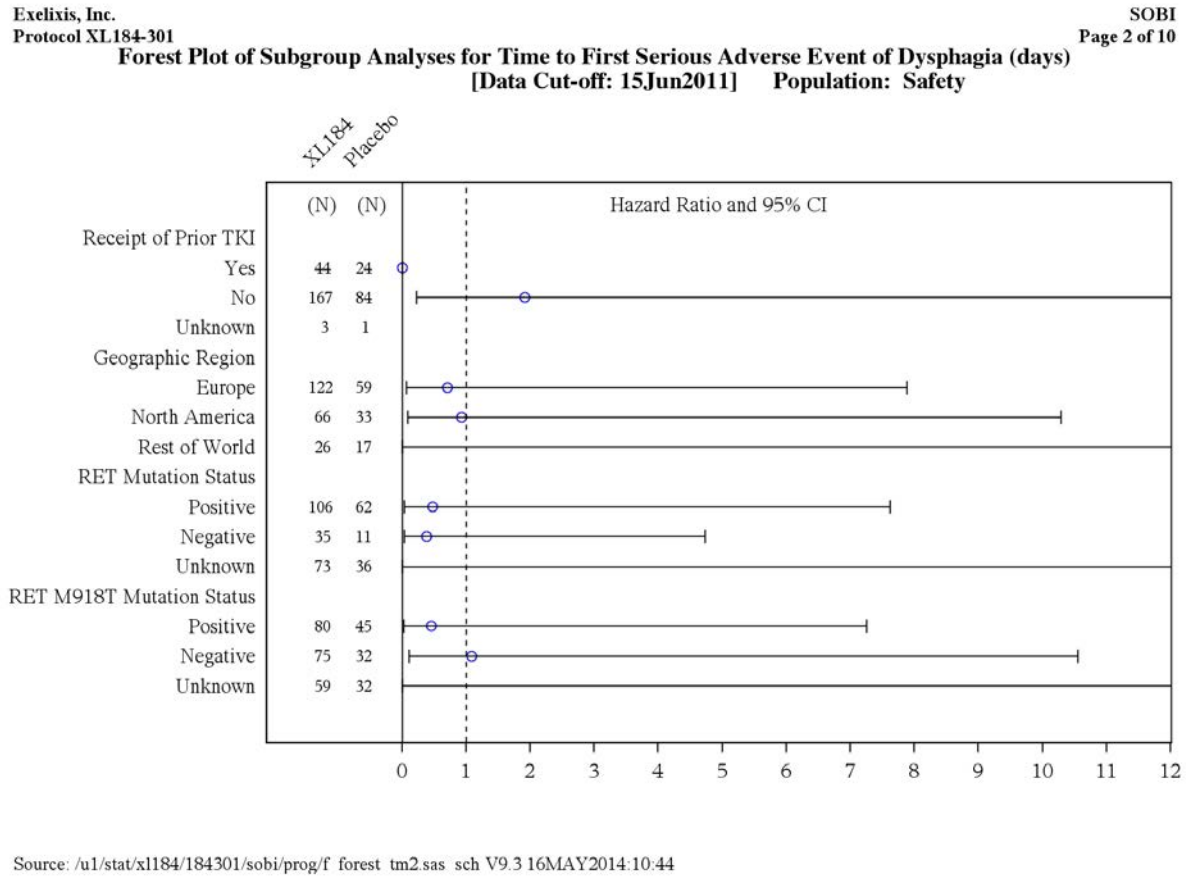


Abbildung 4-426: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie

Quelle: f48_forest_fsdys

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

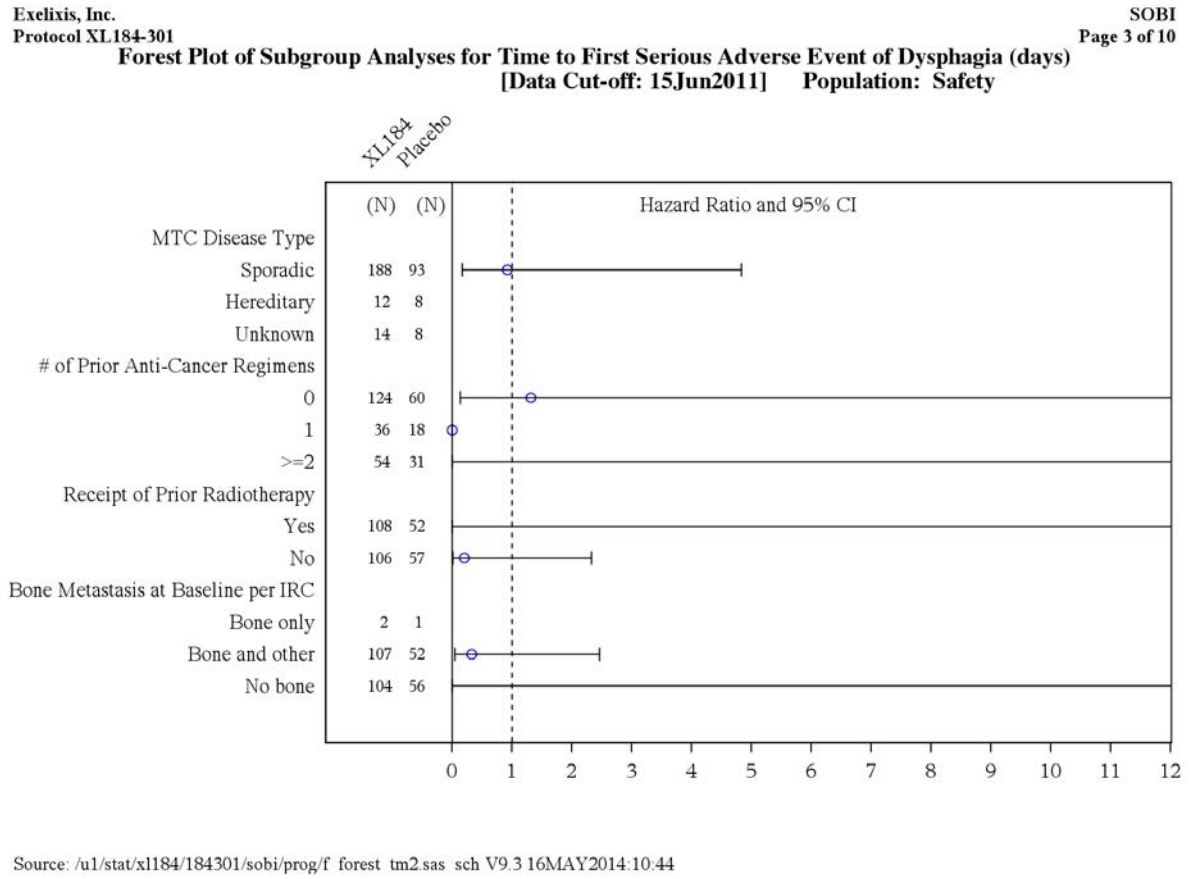


Abbildung 4-427: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie

Quelle: f48_forest_fsdys

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

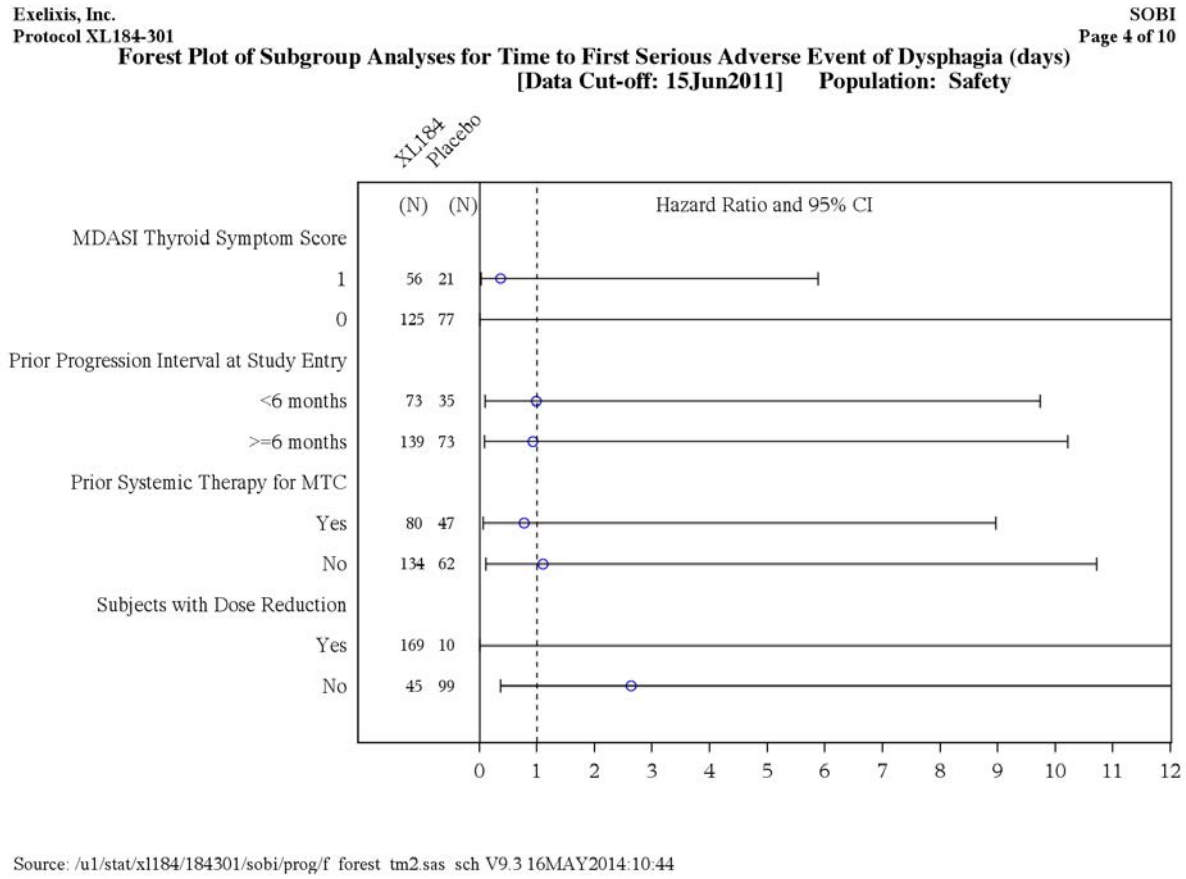


Abbildung 4-428: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie

Quelle: f48_forest_fsdys

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

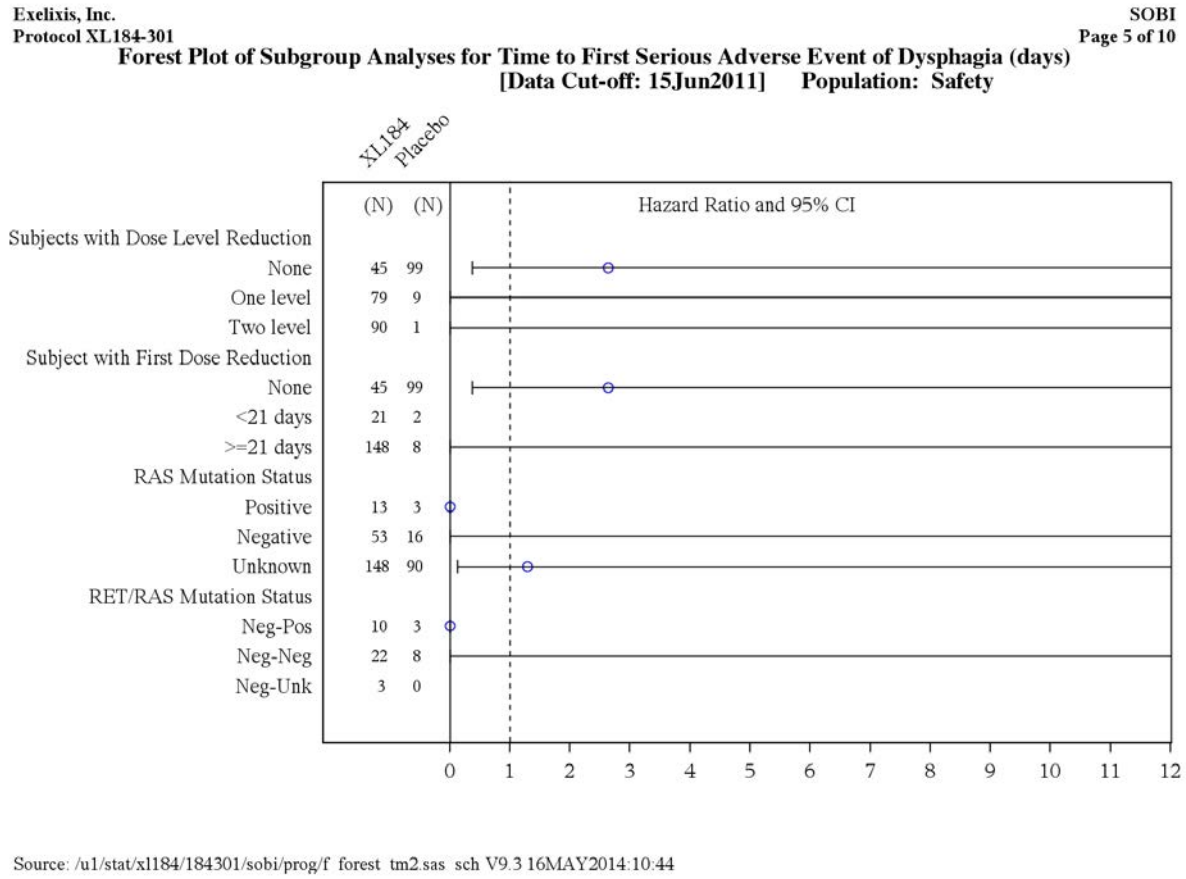


Abbildung 4-429: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie

Quelle: f48_forest_fsdys

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-393: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Dysphagie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	2(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7777	0,78(0,14;4,36)	0,993
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5571	144E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	2(3,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3483	167E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	2(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3227	0,38(0,05;2,75)	
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5571	144E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	1(1,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	2(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2543	0,27(0,02;3,00)	0,993
Männer	149	4(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2732	141E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	2(9,1%)	n. b.(199,0;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(94,0;n. b.)	0,9117	0,87(0,08;9,71)	0,895
Kaukasisch	192	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	1(1,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8771	1,20(0,12;11,68)	
ECOG-PS									
0	121	3(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3025	15E6(0,00;)	0,994
≥1	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	2(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3526	0,40(0,05;2,94)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	1(4,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0973	0,00(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	5(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	1(1,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5476	1,92(0,22;16,66)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7736	0,70(0,06;7,89)	1,000
Nordamerika	66	2(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	1(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9504	0,93(0,08;10,29)	
Restliche Welt	26	1(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6310	124E5(0,00;)	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	1(0,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5919	0,48(0,03;7,62)	0,995
Negativ	35	2(5,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4349	0,38(0,03;4,73)	
Unbekannt	73	2(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4401	146E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	1(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5665	0,45(0,03;7,26)	0,905
Negativ	75	3(4,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	1(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9428	1,09(0,11;10,55)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7103	109E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	5(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9232	0,92(0,18;4,83)	1,000
Hereditär	12	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	14	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	4(3,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8046	1,32(0,14;12,14)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	18	1(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1742	0,00(0,00;)	
≥2	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4543	186E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	4(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2399	152E5(0,00;)	0,994
Nein	106	1(0,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	2(3,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1604	0,21(0,02;2,33)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2577	0,33(0,04;2,46)	
Keine Knochenmetastasen	104	3(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2725	158E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	1(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4612	0,37(0,02;5,88)	0,996
Niedrig	125	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4173	145E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9925	0,99(0,10;9,73)	0,885
≥ 6 Monate	139	2(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9483	0,92(0,08;10,21)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	2(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8397	0,78(0,07;8,97)	0,925

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	134	3(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9347	1,10(0,11;10,72)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	1(33,3%)	n. b.(18,0;n. b.)	0,0374	0,00(0,00;)	1,000
Negativ	53	2(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5240	122E5(0,00;)	
Unbekannt	148	3(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	1(1,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8234	1,30(0,13;12,78)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	1(33,3%)	n. b.(18,0;n. b.)	0,0679	0,00(0,00;)	0,997
Neg-Neg	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5239	128E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_48.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies beim SUE - Dehydration der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

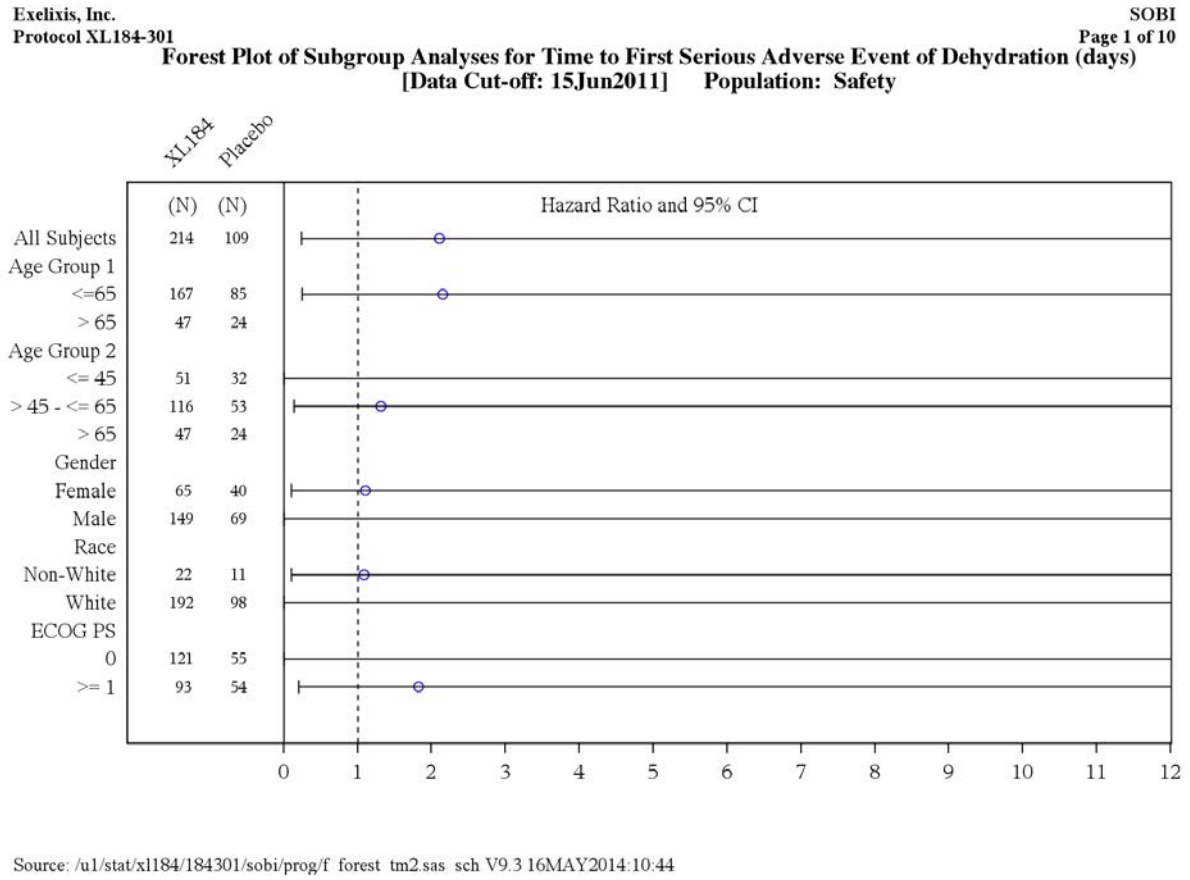


Abbildung 4-430: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation

Quelle: f49_forest_fsdhy

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

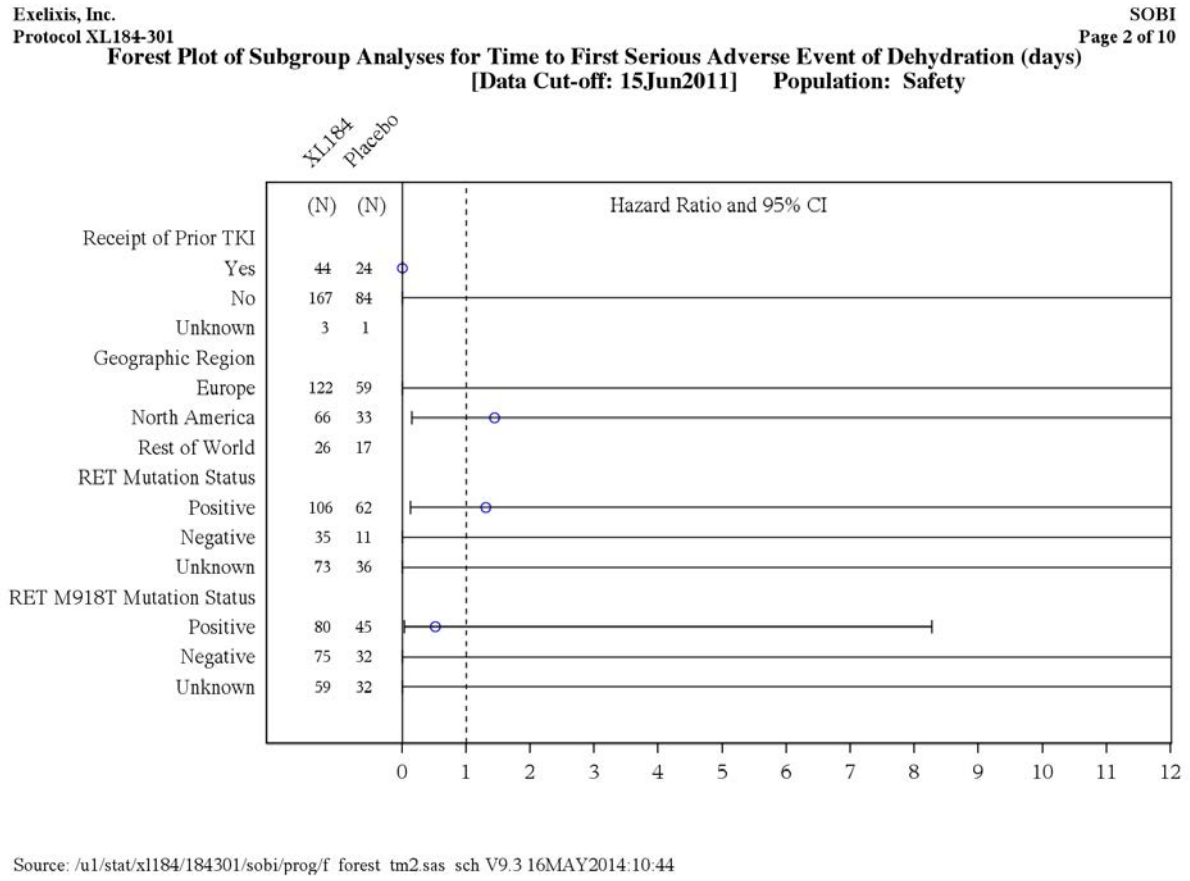


Abbildung 4-431: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation

Quelle: f49_forest_fsdhy

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

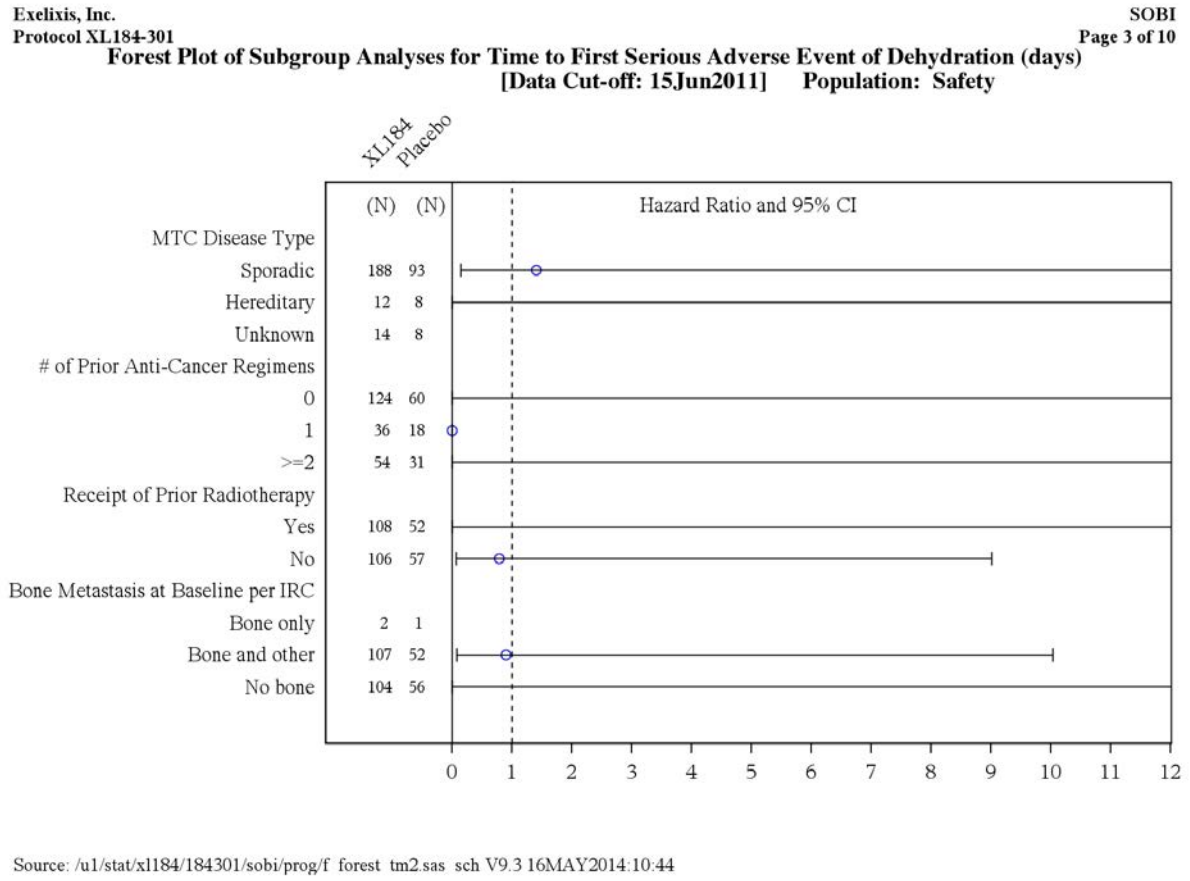


Abbildung 4-432: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation

Quelle: f49_forest_fsdhy

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

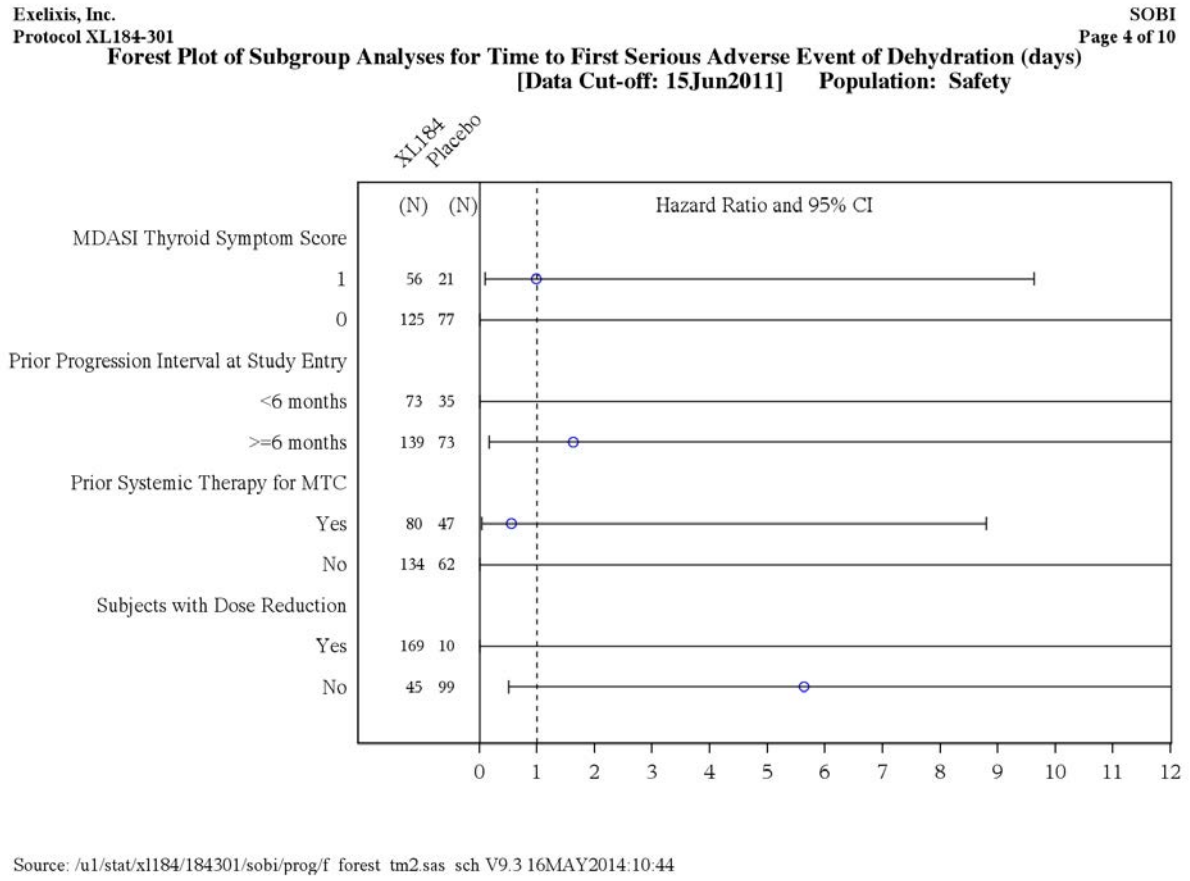


Abbildung 4-433: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation

Quelle: f49_forest_fsdhy

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

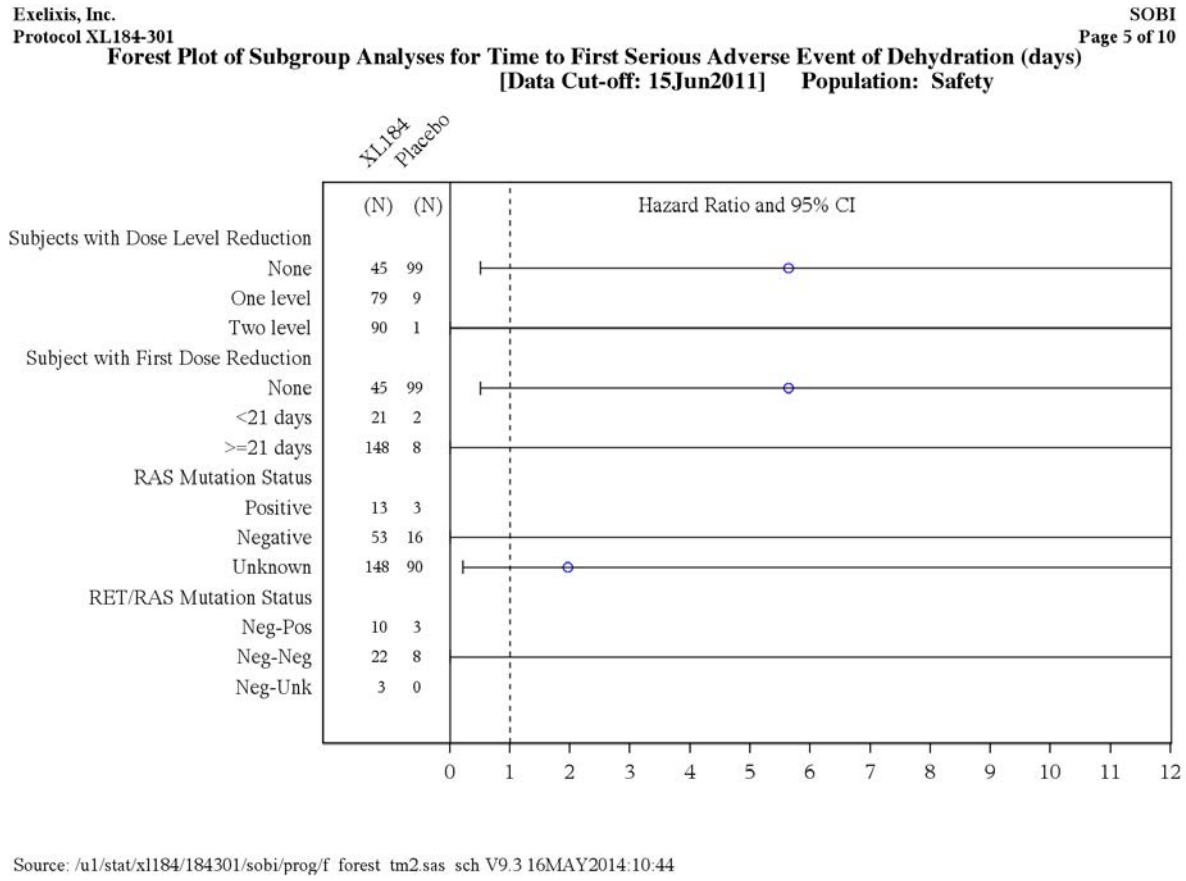


Abbildung 4-434: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation

Quelle: f49_forest_fsdhy

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-394: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Dehydratation

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	5(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	1(1,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4773	2,15(0,25;18,61)	1,000
> 65	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Altersgruppe 2									
≤45	51	2(3,9%)	n. b.(550,0;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3588	167E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	3(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8127	1,31(0,14;12,64)	
> 65	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geschlecht									
Frauen	65	2(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	1(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9340	1,11(0,10;12,21)	0,993
Männer	149	3(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2991	155E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	2(9,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	1(9,1%)	n. b.(86,0;n. b.)	0,9441	1,09(0,10;12,07)	0,995
Kaukasisch	192	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2877	161E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	1(0,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4932	167E5(0,00;)	0,995
≥1	93	4(4,3%)	n. b.(550,0;n. b.)	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5890	1,82(0,20;16,61)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	1(2,3%)	n. b.(550,0;n. b.)	24	1(4,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1322	0,00(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1610	172E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4659	152E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	3(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	1(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7512	1,44(0,15;13,88)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	1(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8217	1,31(0,13;13,31)	1,000
Negativ	35	1(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6121	129E5(0,00;)	
Unbekannt	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4927	168E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	1(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6341	0,52(0,03;8,27)	1,000
Negativ	75	3(4,0%)	n. b.(550,0;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3068	146E5(0,00;)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4878	17E6(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	1(1,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,7681	1,40(0,15;13,50)	1,000
Hereditär	12	2(16,7%)	550,0(50,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4142	569E5(0,00;)	
Unbekannt	14	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	3(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2410	165E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	1(2,8%)	n. b.(550,0;n. b.)	18	1(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1967	0,00(0,00;)	
≥2	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4543	186E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2301	169E5(0,00;)	0,994
Nein	106	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,8461	0,79(0,07;9,01)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	3(2,8%)	n. b.(550,0;n. b.)	52	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9371	0,91(0,08;10,03)	
Keine Knochenmetastasen	104	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3088	177E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	3(5,4%)	n. b.(550,0;n. b.)	21	1(4,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,9917	0,99(0,10;9,63)	0,996
Niedrig	125	1(0,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4300	199E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5127	159E5(0,00;)	0,996
≥ 6 Monate	139	4(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6672	1,63(0,17;15,21)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	2(2,5%)	n. b.(550,0;n. b.)	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6666	0,55(0,03;8,80)	0,994

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	3(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2505	162E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6038	131E5(0,00;)	
Unbekannt	148	4(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	1(1,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5437	1,96(0,21;18,08)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Neg-Neg	22	1(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5727	139E5(0,00;)	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_49.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies bei den SUE - Hypertonie der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

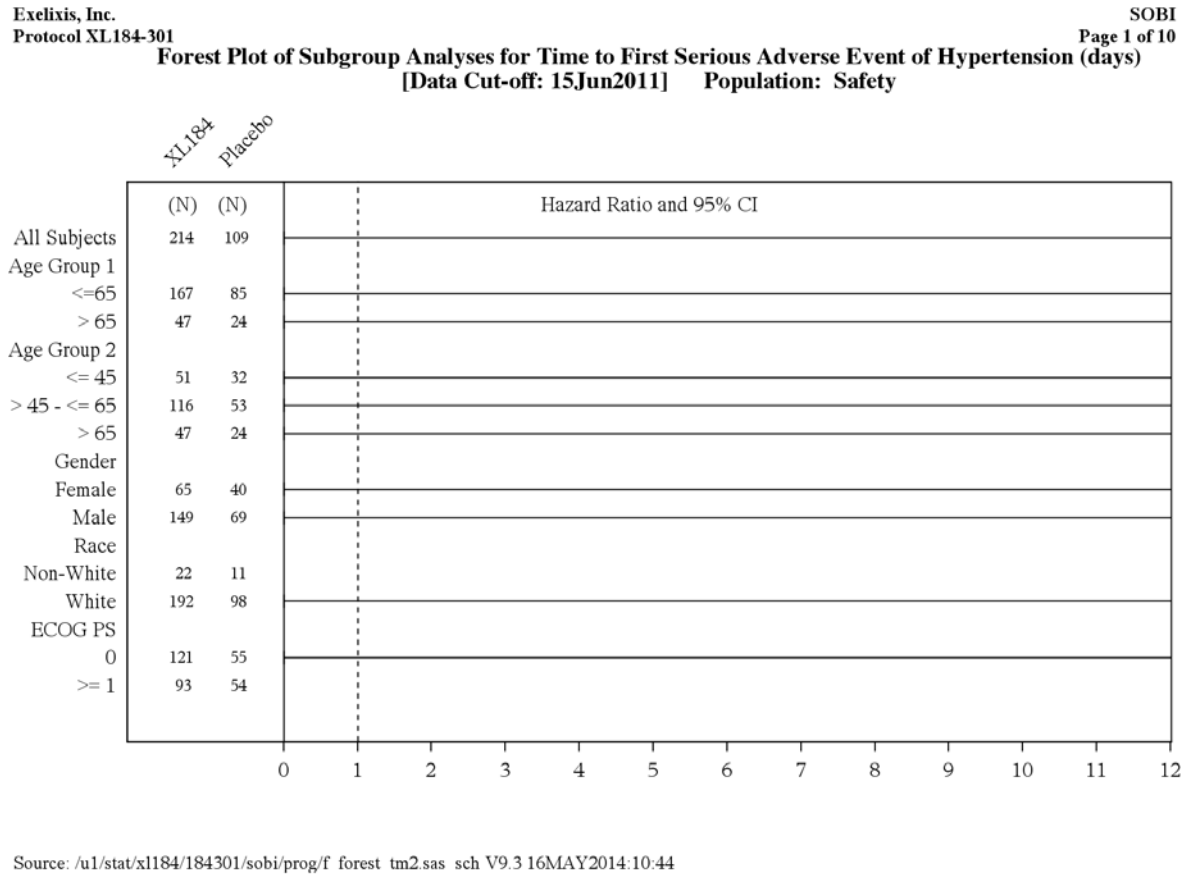


Abbildung 4-435: Forestplot (1/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie

Quelle: f50_forest_fsht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

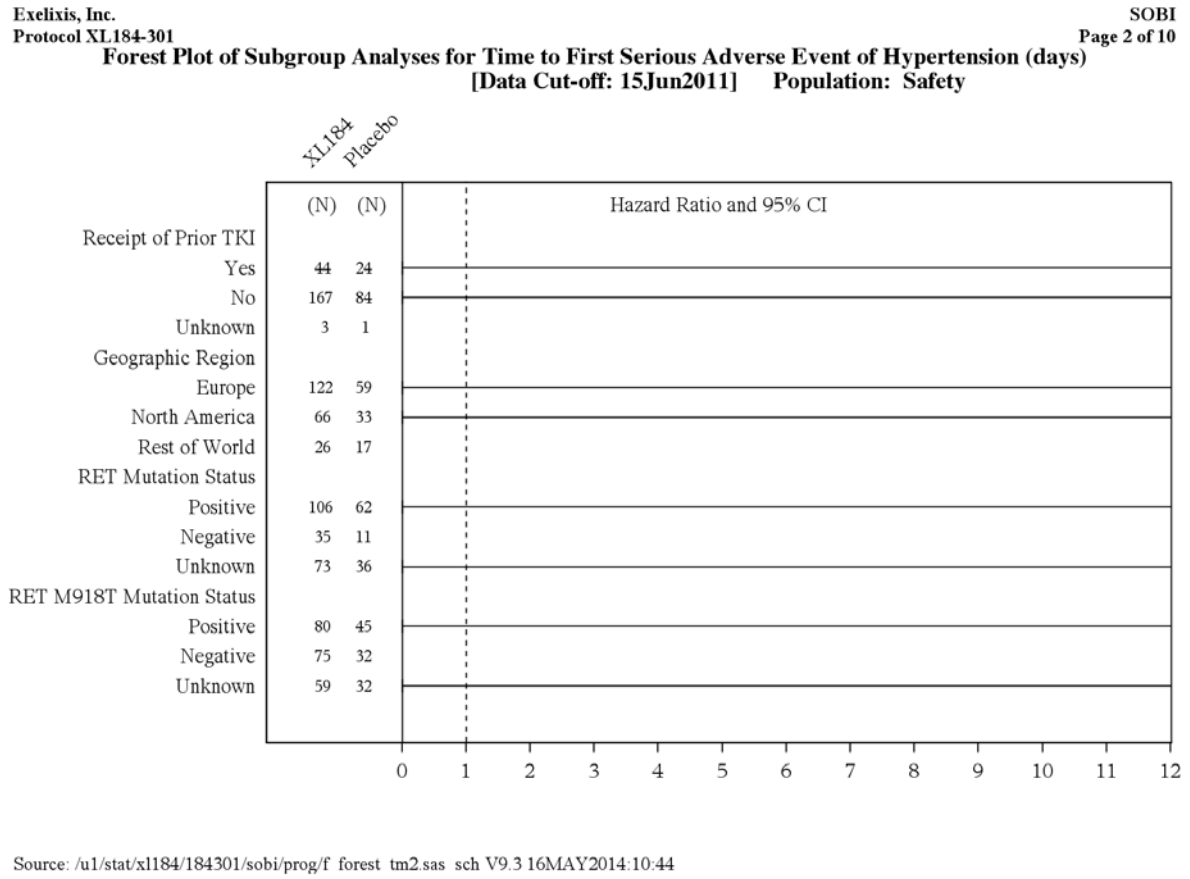


Abbildung 4-436: Forestplot (2/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie

Quelle: f50_forest_fsht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

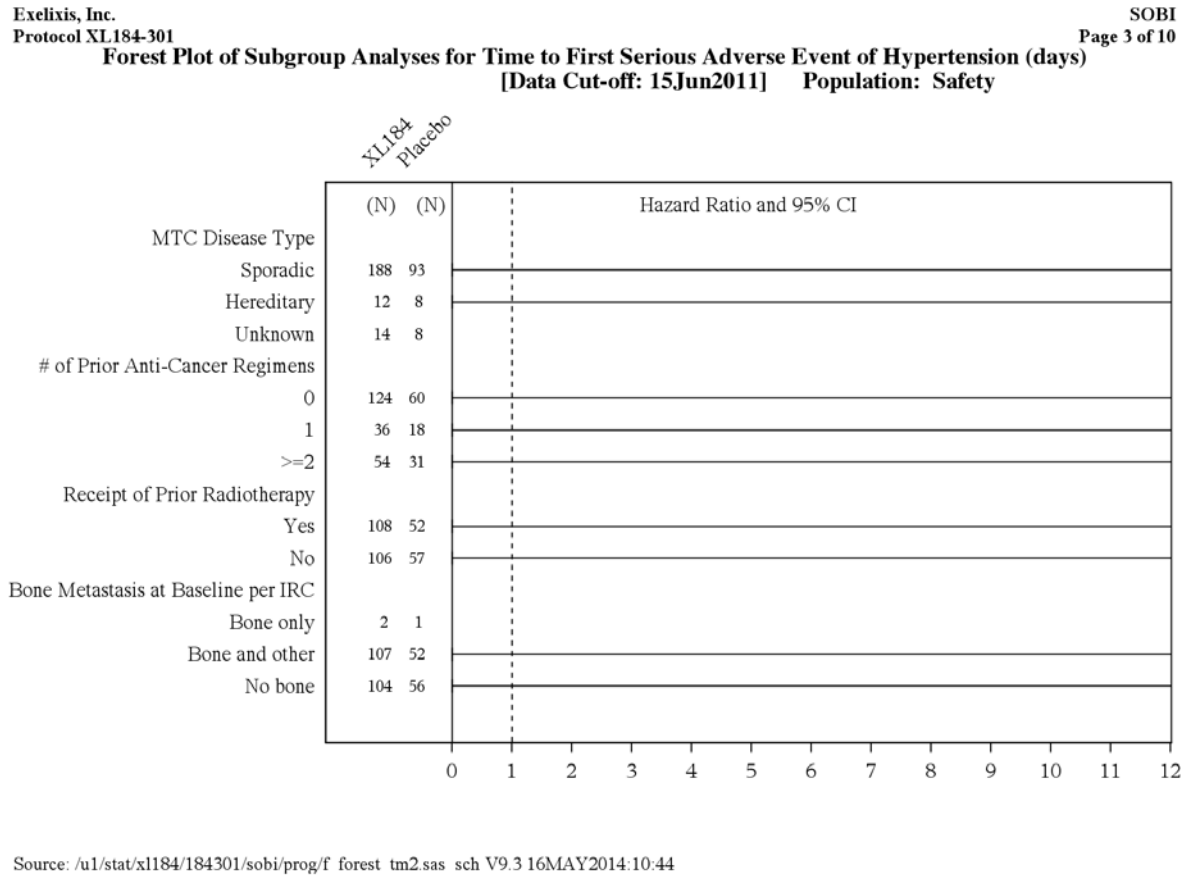


Abbildung 4-437: Forestplot (3/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie

Quelle: f50_forest_fsht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

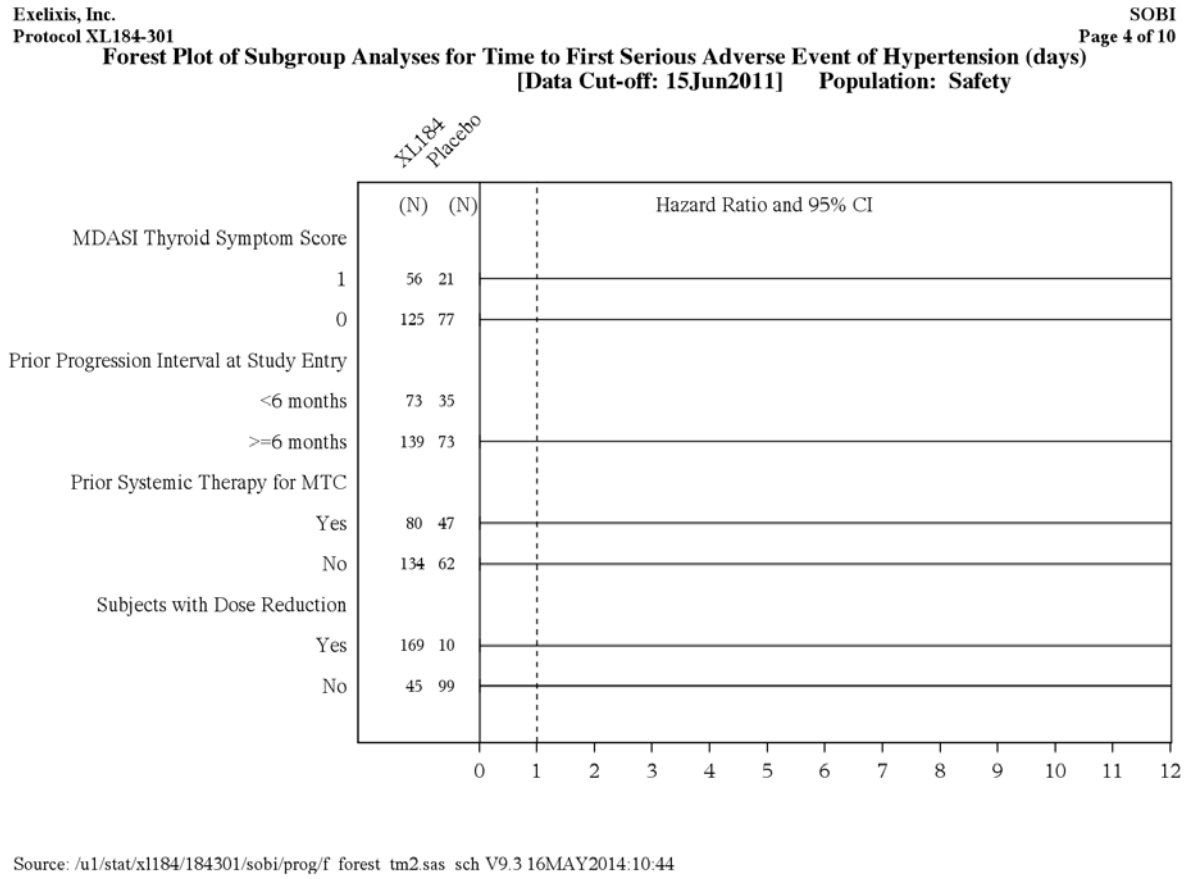


Abbildung 4-438: Forestplot (4/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie

Quelle: f50_forest_fsht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

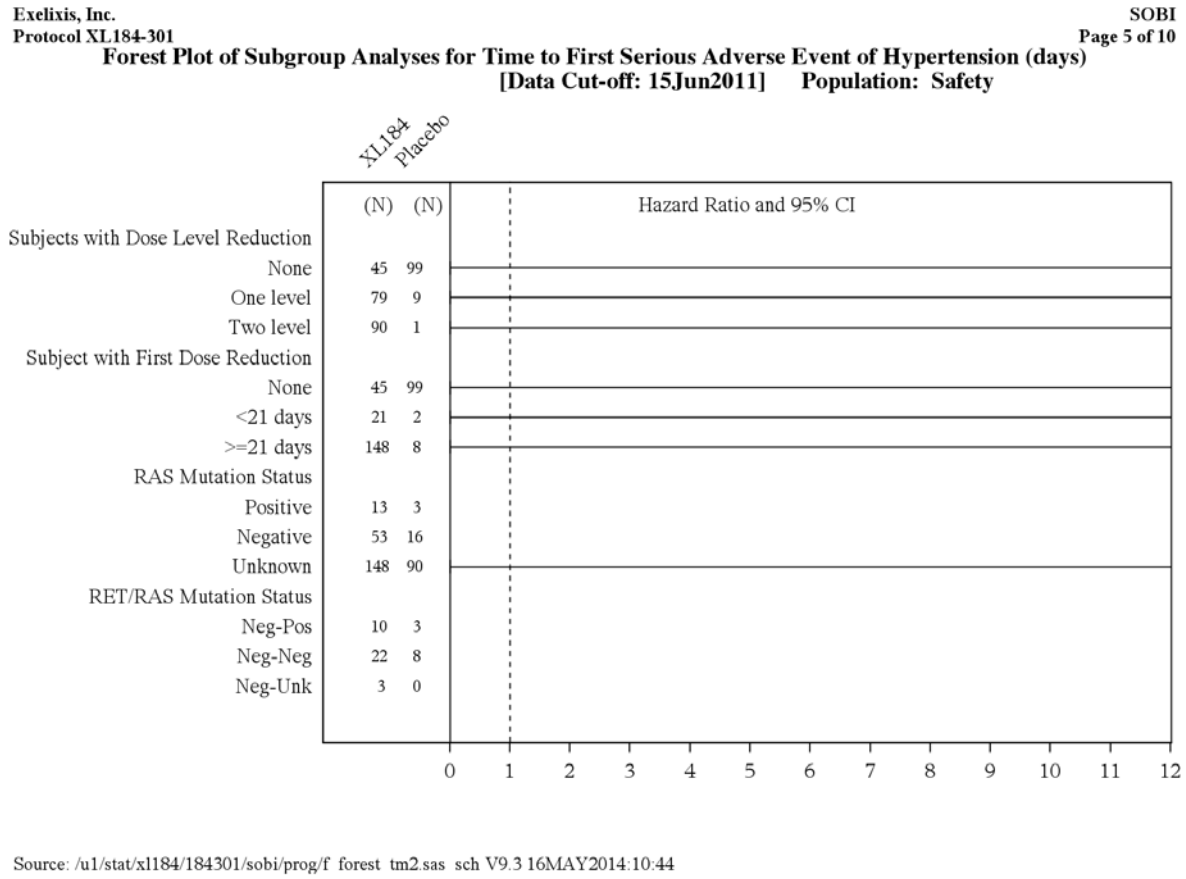


Abbildung 4-439: Forestplot (5/5) Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie

Quelle: f50_forest_fsht

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-395: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Hypertonie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1573	173E5(0,00;)	1,000
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4744	176E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	2(3,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2757	193E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	2(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3425	164E5(0,00;)	
> 65	47	1(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4744	176E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	3(4,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1812	193E5(0,00;)	1,000
Männer	149	2(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3308	168E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,999
Kaukasisch	192	5(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1138	173E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	5(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1280	166E5(0,00;)	0,998
≥1	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	1(2,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4744	176E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1602	172E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3344	167E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	3(4,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2194	174E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	4(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1262	191E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4964	166E5(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	4(5,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1324	187E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	0	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4715	177E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	4(2,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1620	171E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	1(8,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4450	519E5(0,00;)	
Unbekannt	14	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	2(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3352	166E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	2(5,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3139	175E5(0,00;)	
≥2	54	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4497	188E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3260	17E6(0,00;)	1,000
Nein	106	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2071	18E6(0,00;)	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3236	171E5(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	3(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2068	18E6(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	1(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5600	143E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	3(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1719	199E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,998
≥ 6 Monate	139	4(2,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1451	18E6(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	3(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1830	193E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	2(1,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3451	163E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	148	5(3,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,0813	196E5(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_50.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Für Endpunkte, deren Inzidenz < 5 % liegt, wie dies beim SUE - Lungenembolie der Fall ist, werden keine Proportionen für die Subgruppen präsentiert.

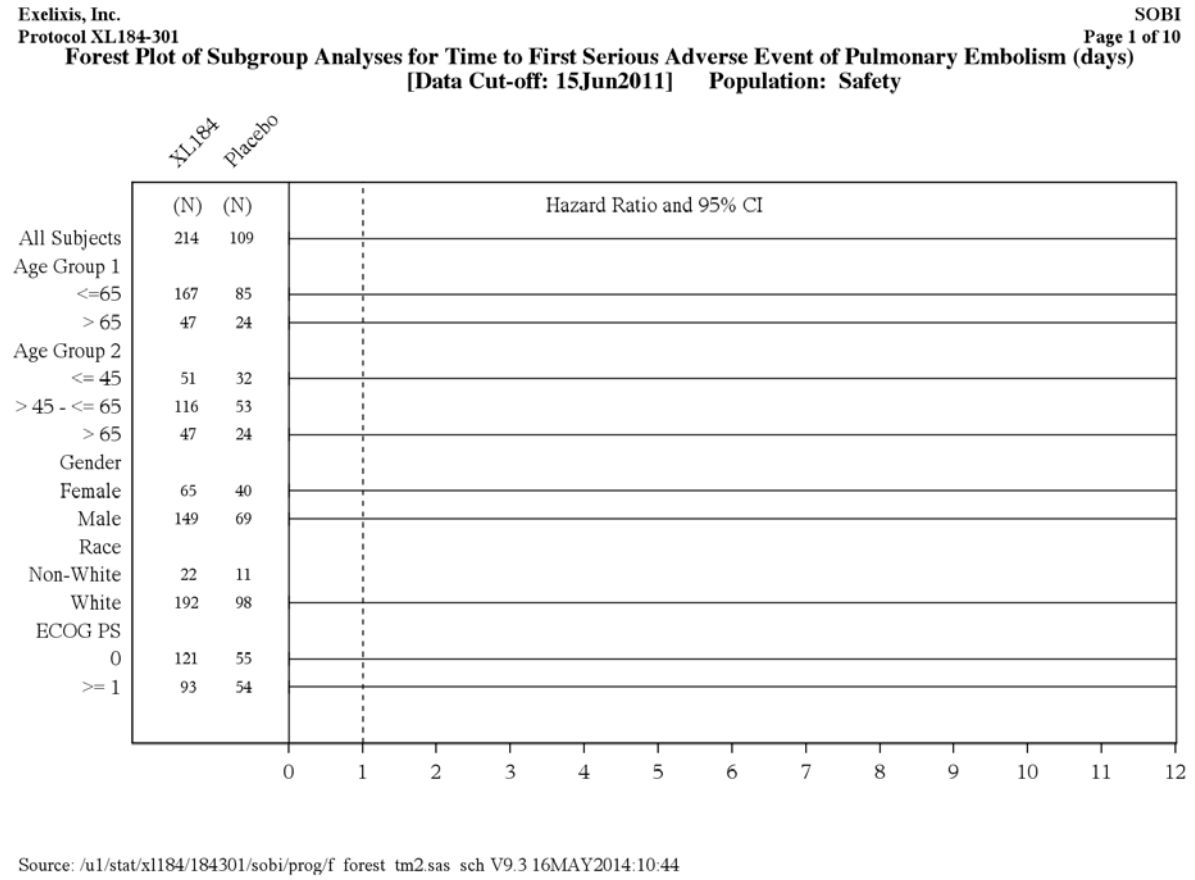


Abbildung 4-440: Forestplot (1/5) - Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie
Quelle: f51_forest_fspe
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

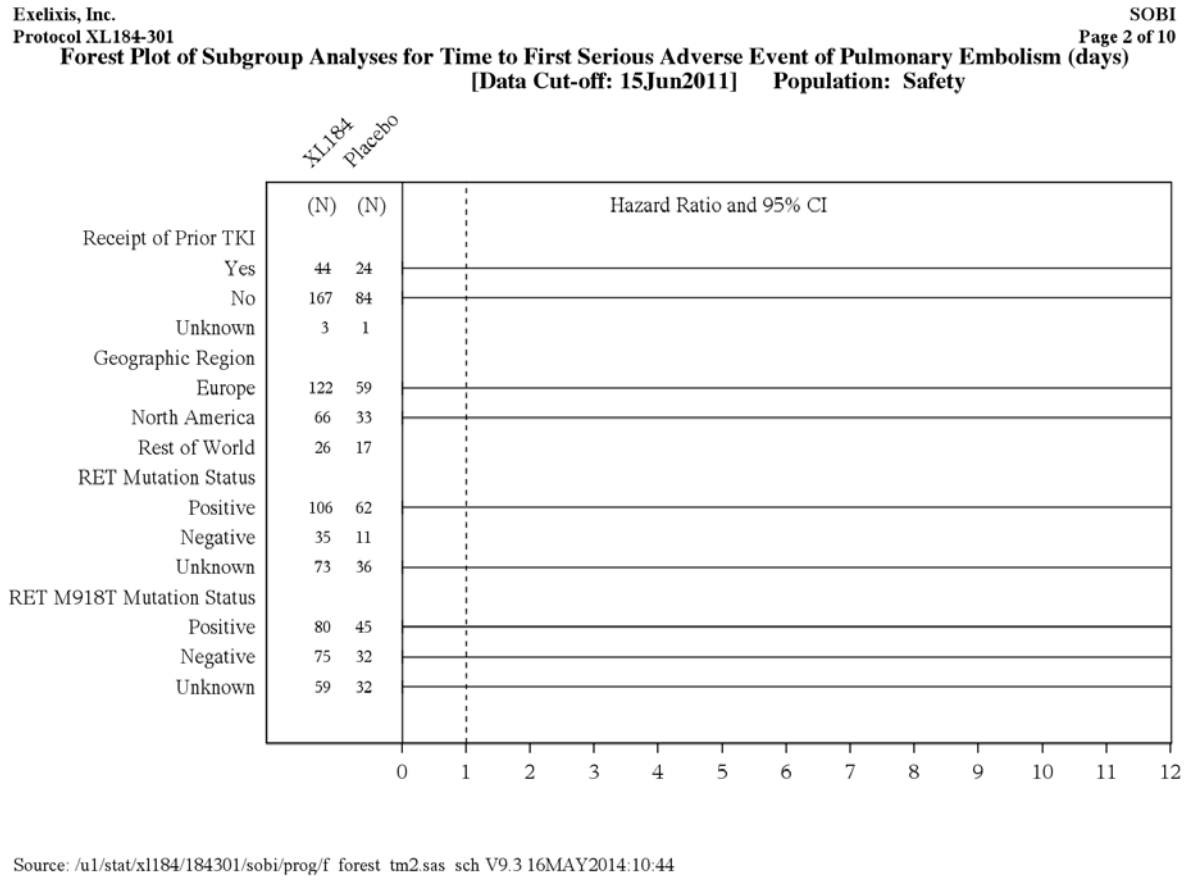


Abbildung 4-441: Forestplot (2/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie
Quelle: f51_forest_fspe
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

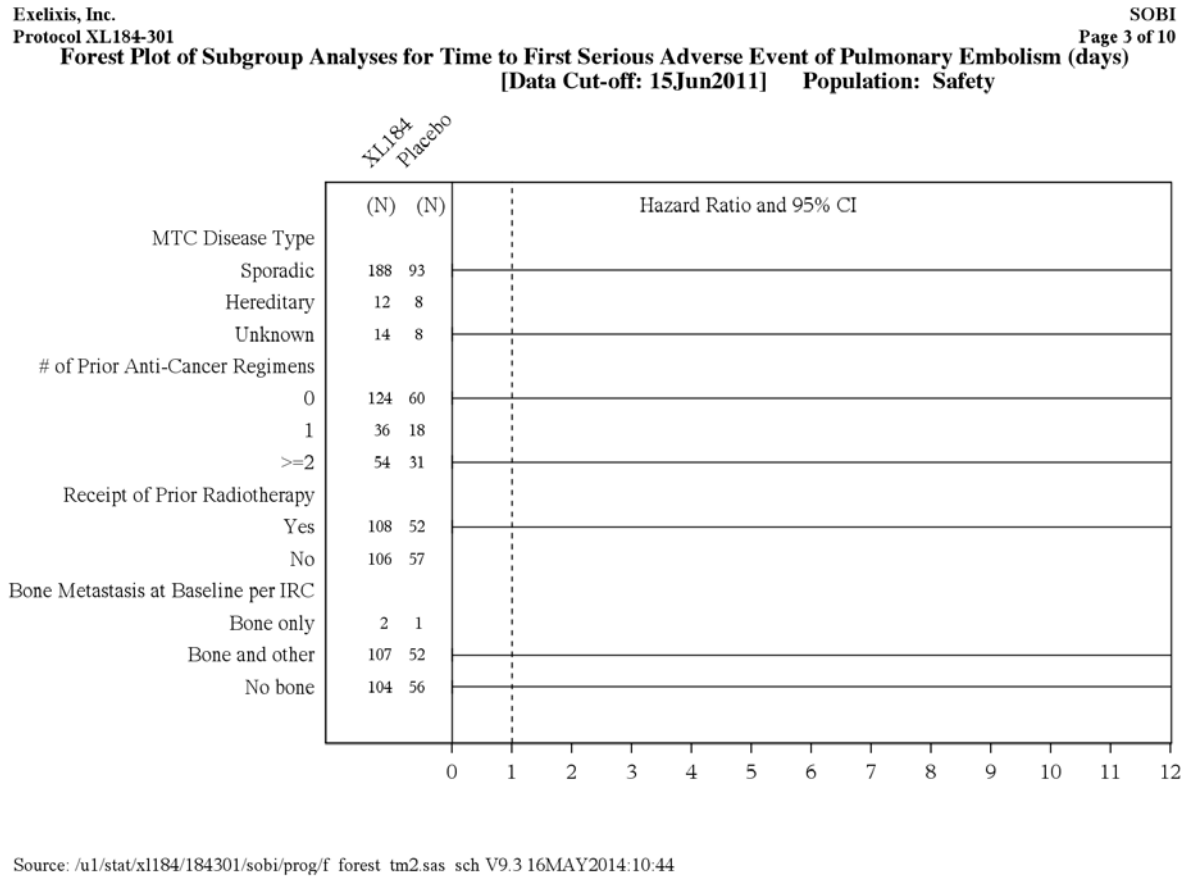


Abbildung 4-442: Forestplot (3/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie
Quelle: f51_forest_fspe
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

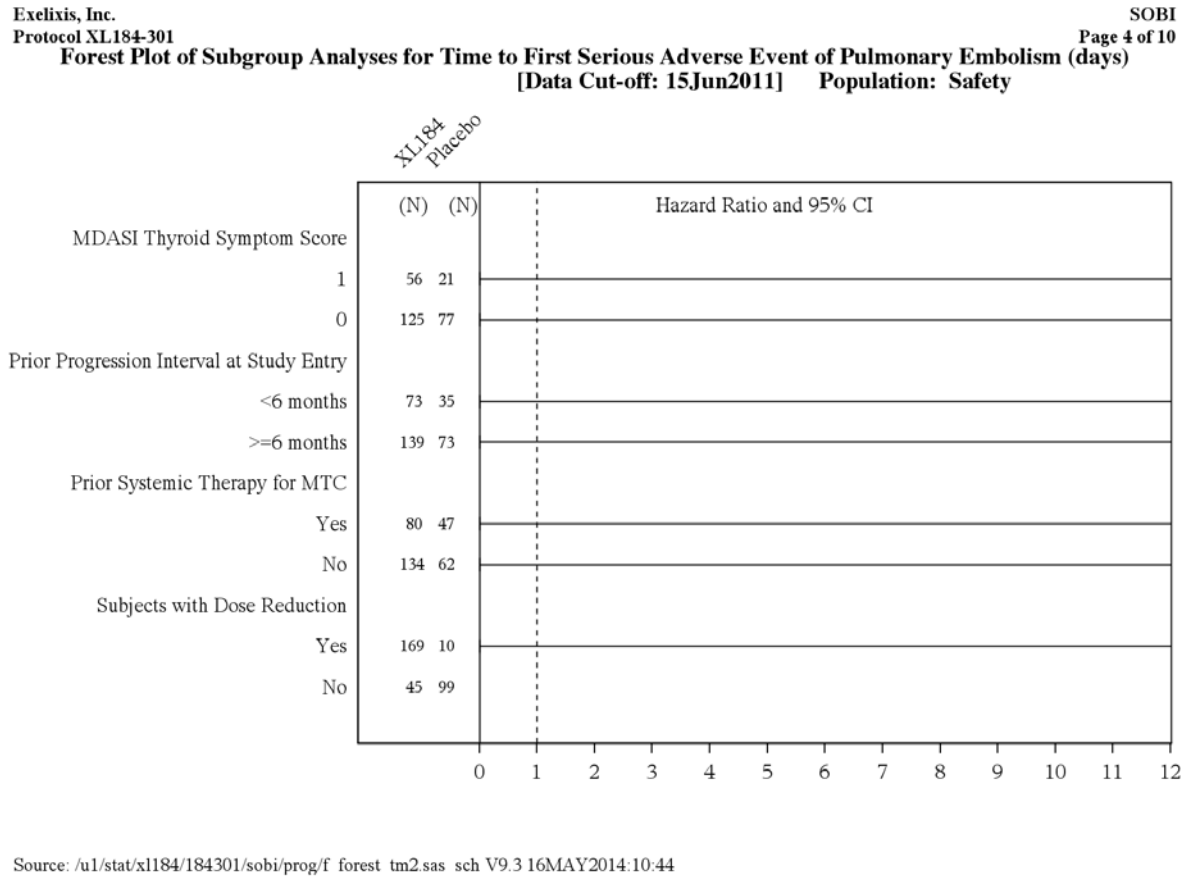


Abbildung 4-443: Forestplot (4/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie
Quelle: f51_forest_fspe
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

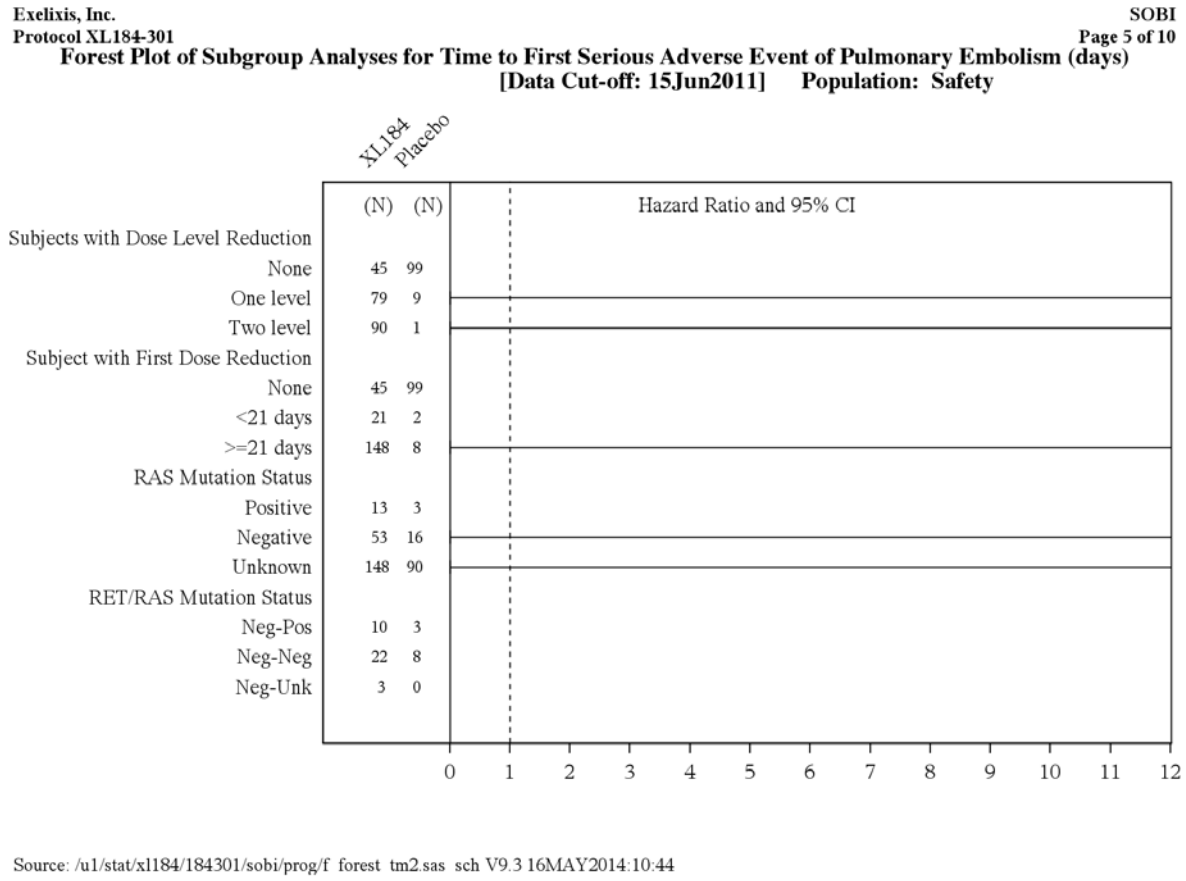


Abbildung 4-444: Forestplot (5/5) Forestplot zu Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie
Quelle: f51_forest_fspe
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IRC Independent Radiology Review Committee:, CI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

Tabelle 4-396: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten SUE - Lungenembolie

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Altersgruppe 1									
≤ 65	167	3(1,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	85	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2739	156E5(0,00;)	1,000
> 65	47	2(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3654	158E5(0,00;)	
Altersgruppe 2									
≤45	51	3(5,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2125	178E5(0,00;)	1,000
45 - 65	116	0	n. b.(n. b.;n. b.)	53	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
> 65	47	2(4,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3654	158E5(0,00;)	
Geschlecht									
Frauen	65	2(3,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	40	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3152	175E5(0,00;)	1,000
Männer	149	3(2,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	69	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2959	151E5(0,00;)	
Ethnie									
Nicht kaukasisch	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	0,999
Kaukasisch	192	5(2,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	98	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1623	155E5(0,00;)	
ECOG-PS									
0	121	3(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	55	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2762	155E5(0,00;)	1,000
≥1	93	2(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	54	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3820	154E5(0,00;)	
Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren									
Ja	44	1(2,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	24	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5211	156E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
Nein	167	4(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	84	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2080	155E5(0,00;)	
Unbekannt	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Geographische Region									
Europa	122	3(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	59	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2730	156E5(0,00;)	1,000
Nordamerika	66	2(3,0%)	n. b.(n. b.;n. b.)	33	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3965	152E5(0,00;)	
Restliche Welt	26	0	n. b.(n. b.;n. b.)	17	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
RET-Mutationsstatus									
Positiv	106	4(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1732	169E5(0,00;)	1,000
Negativ	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	11	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	73	1(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4875	17E6(0,00;)	
RET-M918T-Mutationsstatus									
Positiv	80	3(3,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	45	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2369	169E5(0,00;)	1,000
Negativ	75	1(1,3%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,6310	124E5(0,00;)	
Unbekannt	59	1(1,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	32	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4747	176E5(0,00;)	
MTC-Form									
Sporadisch	188	3(1,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	93	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3012	149E5(0,00;)	1,000
Hereditär	12	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Unbekannt	14	2(14,3%)	n. b.(86,0;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3066	484E5(0,00;)	
Vorausgehende Antikrebsregimes									
0	124	3(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	60	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2758	155E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	n	Ereignisse (%)	Median (95% KI) in Tagen	Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]	HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]	p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion
1	36	0	n. b.(n. b.;n. b.)	18	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
≥2	54	2(3,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	31	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,4165	142E5(0,00;)	
Vorausgehende Radiotherapie									
Ja	108	5(4,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1857	148E5(0,00;)	0,998
Nein	106	0	n. b.(n. b.;n. b.)	57	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Knochenmetastasen zur Baseline nach IRC									
ausschließlich Knochen	2	0	n. b.(n. b.;n. b.)	1	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Knochen und Metastasen des Weichteilgewebes	107	3(2,8%)	n. b.(n. b.;n. b.)	52	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3232	142E5(0,00;)	
Keine Knochenmetastasen	104	2(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	56	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3207	172E5(0,00;)	
MDASI-THY- Symptomscores									
Hoch	56	2(3,6%)	n. b.(n. b.;n. b.)	21	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3919	148E5(0,00;)	1,000
Niedrig	125	3(2,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	77	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2429	168E5(0,00;)	
Vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie									
<6 Monate	73	3(4,1%)	n. b.(n. b.;n. b.)	35	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3115	146E5(0,00;)	1,000
≥ 6 Monate	139	2(1,4%)	n. b.(n. b.;n. b.)	73	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3382	165E5(0,00;)	
Vorangegangene systemische Behandlung für MTC									
Ja	80	2(2,5%)	n. b.(n. b.;n. b.)	47	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,3783	154E5(0,00;)	1,000

	Cabozantinib (N=214)			Placebo (N=109)					
	n	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**n**	**Ereignisse (%)**	**Median (95% KI) in Tagen**	**Logrank p-Wert nicht stratifiziert [1]**	**HR(95% KI) nicht stratifiziert [1]**	**p-Wert[1] für tx*Subgruppe -Interaktion**
Nein	134	3(2,2%)	n. b.(n. b.;n. b.)	62	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,2808	153E5(0,00;)	
RAS Mutationsstatus									
Positiv	13	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	1,000
Negativ	53	1(1,9%)	n. b.(n. b.;n. b.)	16	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,5852	136E5(0,00;)	
Unbekannt	148	4(2,7%)	n. b.(n. b.;n. b.)	90	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0,1707	17E6(0,00;)	
RET-RAS Mutationsstatus									
Neg-Pos	10	0	n. b.(n. b.;n. b.)	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Neg	22	0	n. b.(n. b.;n. b.)	8	0	n. b.(n. b.;n. b.)	n. b.	n. b.	
Neg-Unb	3	0	n. b.(n. b.;n. b.)	0	0	n. b.	n. b.	n. b.(n. b.;n. b.)	

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. p-Wert in der zweiten Zeile für Gesamteffekt ist für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). Quelle: t_survive_saf_sobi_51.pdf

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, IRC Independent Radiology Review Committee:, KI: Konfidenzintervall, MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory für Schilddrüsenerkrankungen, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; Neg: Negativ, Pos: Positiv, RET:Rearranged During Transfection, RAS: Rat sarcoma, tx: Behandlung, Unb: Unbekannt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen entstammen der zweiarmigen, randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie XL184-301.

Gesamtpopulation

Für die Studie XL184-301 liegen zwei Zwischenanalysen mit Datenschnitt vom 15. Juni 2011 und vom 15. Juni 2012 für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. In der Zwischenanalyse mit Datenschnitt vom 15. Juni 2011 zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 91,9 Wochen (95 % KI: 72,1; 124,0) für Cabozantinib, während das mediane Gesamtüberleben bei Placebo nicht schätzbar ist (HR: 0,98 [95 % KI: 0,63; 1,52]). Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse mit Datenschnitt vom 15. Juni 2012 ist mit 113,1 Wochen (95 % KI: 99,6; 133,6) bei Cabozantinib im Vergleich zu 88,4 Wochen (95 % KI: 71,3; 116,0) bei Placebo (HR: 0,83 [95 % KI: 0,60; 1,14]) ein Trend zu einem Vorteil von Cabozantinib zu beobachten, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz vorliegt.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 48,6 Wochen (95 % KI: 40,1; 59,7) bei Cabozantinib vs. 17,4 Wochen (95 % KI: 12,9; 23,6) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,28 [95 % KI: 0,19; 0,40]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei der Verträglichkeit zeigt sich für Cabozantinib ein statistisch signifikant geringerer Schaden für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,12 [95 % KI: 0,04; 0,40]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (HR: 0,33 [95 % KI: 0,11; 0,97]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,26 [95 % KI: 1,73; 2,94]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,68 [95 % KI: 1,90; 3,79]), Zeit bis zum ersten SUE (HR: 1,68 [95 % KI: 1,07; 2,63]), Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 7,84 [95 % KI: 5,09; 12,10]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö (HR: 6,63 [95 % KI: 1,58; 27,79]) zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich werden das RR, OR und RD der UE zwischen dem Cabozantinib-

und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Zu diesen Parametern lassen es sich jedoch keine validen Aussagen treffen, da die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Aufgrund dieses Unterschieds in der Nachbeobachtungszeit und des einhergehenden Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse dieser drei Effektschätzer nur eingeschränkt interpretierbar. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet.

Zu beachten ist hierbei, dass die Behandlung mit Cabozantinib standardmäßig mit einer hohen Dosis beginnt und dann je nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen die Dosis auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert wird. Somit ist der größere Schaden bezogen auf die Zeit bis zum ersten UE ein Maß für die individuell anzupassende Dosis des Medikaments. Die hohe Zahl von Patienten in der Cabozantinib-Gruppe mit UE, die zur Dosisreduzierung geführt haben, im Vergleich zur Placebo-Gruppe spiegelt diesen Ansatz wieder. Ziel des Regimens ist die individuell angepasste Dosis von Cabozantinib als Balance aus Wirksamkeit und erträglicher Rate an unerwünschten Ereignissen.

Insgesamt zeigt sich für die Gesamtpopulation beim Gesamtüberleben ein statistisch nicht signifikanter Trend zum Vorteil von Cabozantinib, beim PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.

Bei der Hauptanalyse zu Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen ECOG-PS und RET-M918T-Mutationsstatus. Daher wird der Zusatznutzen für diese beiden Subgruppen im Folgenden ebenfalls festgestellt.

Patienten mit ECOG-PS≥1

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Gesamtüberleben von 77,7 Wochen (95 % KI: 58,4; 129,7) im Vergleich zu Placebo mit 56,7 Wochen (95 % KI: 33,4; 77,1) (HR: 0,63 [95 % KI: 0,42; 0,95]) nachweisen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 47,1 Wochen (95 % KI: 24,7; 58,4) bei Cabozantinib vs. 12,9 Wochen (95 % KI: 12,1; 20,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,36 [95 % KI: 0,22; 0,59]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,19 [95 % KI: 0,05; 0,73]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

(HR: 0,09 [95 % KI: 0,01; 0,90]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 1,96 [95 % KI: 1,35; 2,86]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,66 [95 % KI: 1,63; 4,34]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 4,81 [95 % KI: 2,75; 8,40]) zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich werden das RR, OR und RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Zu diesen Parametern lassen es sich jedoch keine validen Aussagen treffen, da die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Aufgrund dieses Unterschieds in der Nachbeobachtungszeit und des einhergehenden Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse dieser drei Effektschätzer nur eingeschränkt interpretierbar. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit einem ECOG-PS≥1, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.

Patienten mit ECOG-PS=0

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 124,0 Wochen (95 % KI: 106,1; n. b.) bei Cabozantinib im Vergleich zu Placebo mit 171,6 Wochen (95 % KI: 106,4; n. b.) (HR: 1,27 [95 % KI: 0,74; 2,17]) kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen zu sehen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 59,7 Wochen (95 % KI: 47,6; 60,7) bei Cabozantinib vs. 23,9 Wochen (95 % KI: 13,0; 34,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,26 [95 % KI: 0,16; 0,44]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,06 [95 % KI: 0,01; 0,53]). Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,50 [95 % KI: 1,74; 3,58]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,61 [95 % KI: 1,60; 4,25]) Zeit bis zum ersten SUE (HR: 2,35 [95 % KI: 1,10; 5,01]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 12,41 [95 % KI: 6,24; 24,68]) ergibt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich werden das RR, OR und RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Zu

diesen Parametern lassen es sich jedoch keine validen Aussagen treffen, da die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Aufgrund dieses Unterschieds in der Nachbeobachtungszeit und des einhergehenden Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse dieser drei Effektschätzer nur eingeschränkt interpretierbar. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit einem ECOG-PS=0, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Gesamtüberleben von 146,7 Wochen (95 % KI: 112,1; n. b.) im Vergleich zu Placebo mit 81,6 Wochen (95 % KI: 62,3; n. b.) (HR: 0,57 [95 % KI: 0,34; 0,96]).

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 60,6 Wochen (95 % KI: 48,0; 96,0) bei Cabozantinib vs. 17,4 Wochen (95 % KI: 12,6; 24,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,15 [95 % KI: 0,08; 0,28]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,04 [95 % KI: 0,00; 0,37]). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,46 [95 % KI: 1,62; 3,74]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,28 [95 % KI: 1,38; 3,79]) und Zeit bis zum ersten UE Grad das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 4,83 [95 % KI: 2,74; 8,52]), zeigt sich ein statistisch signifikanter größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich werden das RR, OR und RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Zu diesen Parametern lassen es sich jedoch keine validen Aussagen treffen, da die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Aufgrund dieses Unterschieds in der Nachbeobachtungszeit und des einhergehenden Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse dieser drei Effektschätzer nur eingeschränkt interpretierbar. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei

der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 99,6 Wochen (95 % KI: 64,6; 122,4) bei Cabozantinib gegenüber 107,6 Wochen (95 % KI: 48,6; n. b.) bei Placebo (HR: 1,23 [95 % KI: 0,70; 2,16]) kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen feststellbar.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ist mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 24,7 Wochen (95 % KI: 24,1; 47,1) gegenüber 23,6 Wochen (95 % KI: 13,0; 24,6) bei Placebo (HR: 0,67 [95 % KI: 0,37; 1,23]) ein Trend zu einem Vorteil von Cabozantinib zu beobachten, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz vorliegt.

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,04 [95 % KI: 1,29; 3,23]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,88 [95 % KI: 1,50; 5,52]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 8,45 [95 % KI: 3,64; 19,62]), ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich werden das RR, OR und RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Zu diesen Parametern lassen es sich jedoch keine validen Aussagen treffen, da die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Aufgrund dieses Unterschieds in der Nachbeobachtungszeit und des einhergehenden Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse dieser drei Effektschätzer nur eingeschränkt interpretierbar. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein Trend für einen Vorteil von Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei der Verträglichkeit.

Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 108,6 Wochen (95 % KI: 74,3; n. b.) bei Cabozantinib gegenüber 106,4 Wochen (95 % KI: 50,0; n. b.) bei Placebo (HR: 0,96 [95 % KI: 0,50; 1,82]) kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen zu sehen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 48,7 Wochen (95 % KI: 36,1; 60,7) gegenüber 12,4 Wochen (95 % KI: 12,1; 37,0) bei Placebo (HR: 0,27 [95 % KI: 0,13; 0,56]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte zeigt sich für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 1,86 [95 % KI: 1,16; 3,00]) Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,85 [95 % KI: 1,43; 5,71]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 22,71 [95 % KI: 7,01; 73,56]), ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib. Zusätzlich werden das RR, OR und RD der UE zwischen dem Cabozantinib- und Placebo-Arm der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden. Zu diesen Parametern lassen es sich jedoch keine validen Aussagen treffen, da die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Aufgrund dieses Unterschieds in der Nachbeobachtungszeit und des einhergehenden Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse dieser drei Effektschätzer nur eingeschränkt interpretierbar. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse gilt wie bei der Gesamtpopulation der Effekt der individuell reduzierten Dosis auf Basis des beobachteten Sicherheitsprofils des Patienten.

Insgesamt ergibt sich für, Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-397: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

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

Tabelle 4-398: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-399: 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 4-400: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-401: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien miteinbezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-402: 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

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 4-403: 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 4-404: 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.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-405: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib wurde auf Basis der zwei-armigen, randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie XL184-301 bestimmt. Dieser Studientyp entspricht gemäß der VerfO des G-BA der Evidenzstufe 1b und ist damit geeignet, systematische Fehler (Bias) zu vermeiden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da die Randomisierungssequenz adäquat generiert wurde, die Maßnahmen zur Verblindung geeignet sind, diese aufrecht zu erhalten und sämtliche Patienten in den Gruppen analysiert wurden, denen sie durch Randomisierung zugeteilt worden sind (ITT-Analyse). Sämtliche Zeitanalysen wurden mit passenden statistischen Methoden und den dazugehörigen Effektschätzern HR bzw. Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt. Für alle Endpunkte (signifikante und nicht signifikante Ergebnisse) wurden die geforderten Punktschätzer, inklusive der zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, somit findet sich kein Hinweis auf selektives Berichten.

In der Studie wurden mehrere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunkte wird für die Endpunkte OS und PFS als gering, für MDASI-THY Morbidität, MDASI-THY Lebensqualität sowie für die Verträglichkeitsendpunkte als hoch eingestuft. Der Endpunkt OS

stellt ein herausragendes Therapieziel dar und wird frei von subjektiven Einflüssen erhoben. Als Morbiditätsendpunkt wurde zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens u. a. der Endpunkt PFS herangezogen. In die XL184-301-Studie wurden ausschließlich Patienten mit progredienter Erkrankung in den Stadien III und IV eingeschlossen. Für diese Population im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist das verlängerte PFS ein bedeutender patientenrelevanter Endpunkt, so dass dieser in der Studienplanung als primärer Endpunkt in Absprache mit den Zulassungsbehörden definiert wurde. Als weitere patientenrelevante Morbiditätsendpunkte wurden die Endpunkte MDASI-THY Morbidität und MDASI-THY Lebensqualität betrachtet. Für beide Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als gering einzustufen, da das Verzerrungspotential aufgrund der geringen Rücklaufquote als hoch eingeschätzt werden muss. Die Verträglichkeit der Therapie wurde über eine Reihe von Endpunkten untersucht, die als Anteil von Patienten, die mindesten ein UE, UE Grad 3 /4 oder SUE hatten oder als Zeit bis zum ersten Ereignis dargestellt sind. Das Verzerrungspotenzial aller Verträglichkeitsendpunkte wird als hoch eingestuft.

Aufgrund der umfassenden Recherche in Studienregistern, der bibliographischen Literaturrecherche und der Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmens ist sichergestellt, dass alle verfügbare Evidenz in der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingegangen ist.

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.

Die Zusammenschau der dargestellten Ergebnisse aus dem Abschnitt 4.3.1 erfolgt in den folgenden Tabellen getrennt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppen, für die eine Effektmodifikation in den Subgruppenanalysen festgestellt wurde. Die Ableitung, ob ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind nicht erforderlich, da der Zusatznutzen durch die Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits belegt ist.

Tabelle 4-406: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten in der Gesamtpopulation

Endpunkte	Effektschätzer
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,83 (0,60; 1,14), p=0,2432 Ereignisse: 47 % vs, 53,2 % Median in Wochen[2]: 113,1 (99,6; 133,6) vs. 88,4 (71,3; 116,0)
Morbidität	

PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,28 (0,19; 0,40), p<0,0001 Ereignisse: 36,1 % vs. 54,1 % Median in Wochen[2]: 48,6 (40,1; 59,7) vs. 17,4 (12,9; 23,6)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 0,78 (0,38;1,17) p=0,0001 W24: 0,64 (0,10; 1,18) p=0,0206
Kurzatmigkeit	Diff.[3]: W12: -0,32 (-0,58; -0,06) p=0,0166 W24: -0,63 (-0,98; -0,28) p=0,0005
Vergesslichkeit	Diff.[3]:W12: 0,36 (0,09; 0,63) p=0,0086
Appetitlosigkeit	Diff.[3]:W12: 0,79 (0,46; 1,12) p<0,0001
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,61 (0,32; 0,91) p<0,0001 W24: 0,43 (0,05; 0,80) p=0,0255
Probleme durch Hitzegefühle	Diff.[3]:W12: -0,33 (-0,62;-0,04) p=0,0272
Herzrasen	Diff.[3]:W12: -0,48 (-0,78;-0,17) p=0,0023
Frösteln	Diff.[3]: W12: 0,56 (0,21; 0,91) p=0,0019 W24: 0,82 (0,33; 1,31) p=0,0012
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Beziehungen zu anderen Menschen	Diff.[3]: W12: 0,37 (0,05; 0,69) p<0,0001
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,26 (1,73; 2,94), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,44 (0,34; 0,58) Median in Tagen[2]: PBO 9,0 (5,0; 15,0) vs. CABO 3,0 (2,0; 4,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,68 (1,90; 3,79), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,37 (0,26; 0,53) Median in Tagen[2]: PBO 188,0 (120,0; n. b.) vs. CABO 43,0 (32,0; 53,0)
Zeit bis zum ersten SUE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 1,68 (1,07; 2,63), p=0,0231 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,60 (0,38; 0,93) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (356,0; n. b.) vs. CABO 474,0 (286,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 7,84 (5,09; 12,10), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,13 (0,08; 0,20) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (258,0; n. b.) vs. CABO 28,0 (23,0; 32,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 6,63 (1,58; 27,79), p=0,0029

Diarrhö	Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,15 (0,04; 0,63) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (673,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert	HR[1]: 0,33 (0,11; 0,97), p=0,0343 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	HR[1]: 0,12 (0,04; 0,40), p=0,0001 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 20 (9,3%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 27(12,6%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 17 (7,9%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch führte; Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Erschöpfung, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie; Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Insgesamt zeigt sich für die Gesamtpopulation beim Gesamtüberleben ein statistisch nicht signifikanter Trend zum Vorteil von Cabozantinib, beim PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.

Patienten mit einem ECOG-PS≥1

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS≥1 dargestellt.

Tabelle 4-407: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS≥1

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,63 (0,42; 0,95), p=0,0245 Ereignisse: 58,9 % vs. 72,7 % Median in Wochen[2]: 77,7 (58,4; 129,7) vs. 56,7 (33,4; 77,1)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,36 (0,22; 0,59), p<0,0001 Ereignisse: 43,2 % vs. 58,2 % Median in Wochen[2]: 47,1 (24,7; 58,4) vs. 12,9 (12,1; 20,0)
MDASI-THY	
Kurzatmigkeit	Diff. [3]: W12: -0,59 (-1,03; -0,16) p=0,0085
Probleme durch Hitzegefühle	Diff. [3]: W12: -0,81 (-1,28; -0,35) p=0,0009
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Beziehung zu anderen Menschen	Diff.[3]: W12: -0,56 (-0,97; -0,15) p=0,0083
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 1,96 (1,35; 2,86), p=0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,51 (0,35; 0,74) Median in Tagen[2]: PBO 5,0 (1,0; 15,0) vs. CABO 3,0 (2,0; 5,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,66 (1,63; 4,34), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,08 (0,04; 0,16) Median in Tagen[2]: PBO 142,0 (84,0; n. b) vs. CABO 33,0 (19,0; 51,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 4,81 (2,75; 8,40), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,21 (0,12; 0,36) Median in Tagen[2]: PBO 258,0 (142,0; n. b.) vs. CABO 29,0 (22,0; 35,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,09 (0,01; 0,90), p=0,0136

Blutamylase-Wert	Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (196,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,19 (0,05; 0,73), p=0,0082 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (582,0; n. b.) vs. CABO n. b. (254,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 6,90 (0,91; 52,42), p=0,0306 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,15 (0,02; 1,10) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 14 (15,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 14 (15,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch führte, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Erschöpfung, erhöhte Lipasewerte, Asthenie, Hypertonie, Pneumonie; Zeit bis zum ersten SUE: Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Insgesamt ergeben sich, für Patienten mit einem ECOG-PS≥1, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.

Patienten mit einem ECOG-PS=0

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen auf Endpunktebene für Patienten mit einem ECOG-PS=0 dargestellt.

Tabelle 4-408: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit einem ECOG-PS=0

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 1,27 (0,74; 2,17), p=0,3836 Ereignisse: 37,4 % vs. 33,9 % Median in Wochen[2]: 124,0 (106,1; n. b.) vs. 171,6 (106,4; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,26 (0,16; 0,44), p<0,0001 Ereignisse: 30,9 % vs. 50,0 % Median in Wochen[2]: 59,7 (47,6; 60,7) vs. 23,9 (13,0; 34,0)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 1,08 (0,47; 1,68) p=0,0006 W24: 0,82 (0,07; 1,57) p=0,0320
Kurzatmigkeit	Diff.[3]: W24: -0,70 (-1,15; -0,25) p=0,0026
Vergesslichkeit	Diff.[3]: W12: 0,42 (0,09; 0,74) p=0,0138
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 1,13 (0,67; 1,60) p<0,0001 W24: 0,74 (0,17; 1,31) p=0,0118
Gefühl von Traurigkeit	Diff.[3]: W12: 0,99 (0,61; 1,38) p<0,0001 W24: 0,61 (0,16; 1,06) p=0,0084
Erbrechen	Diff.[3]: W12: 0,71 (0,09; 1,32) p=0,0242
Probleme durch Frösteln	Diff.[3]: W12: 0,83 (0,33; 1,33) p=0,0013 W24: 0,98 (0,33; 1,62) p=0,0034
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Generelle Aktivität	Diff.[3]: W12: 0,47 (0,07; 0,87) p=0,0223
Gehen	Diff.[3]: W12: 0,59 (0,21; 0,98) p=0,0027
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,50 (1,74; 3,58), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,4 (0,28; 0,57) Median in Tagen[2]: PBO 13,0 (7,0; 16,0) vs. CABO 3,0 (2,0; 5,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,61 (1,60; 4,25), p=0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,38 (0,24; 0,63) Median in Tagen[2]: PBO 188,0 (120,0; n. b.) vs. 44,0 (36,0; 102,0)
Zeit bis zum ersten SUE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,35 (1,10; 5,01), p=0,0221 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,43 (0,20; 0,90)

	Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO 644,0 (286,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 12,41 (6,24; 24,68), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,08 (0,04; 0,16) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO 25,0 (20,0; 36,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,06 (0,01; 0,53), p=0,0008 Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 5,95 (0,79; 45,12), p=0,0498 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,17 (0,02; 1,27) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. CABO n. b. (673,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 13 (10,7 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung	HR[1]: n. b., Ereignisse: 11 (9,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 11 (9,1 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Abbruch führte; Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, erhöhter Blutamylase-Wert; Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Schleimhautentzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit einem ECOG-PS=0, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 4-409: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,57 (0,34; 0,96), p=0,0306 Ereignisse: 38,3 % vs. 60,0 % Median in Wochen[2]: 146,7 (112,1; n. b.) vs. 81,6 (62,3; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,15 (0,08; 0,28), p<0,0001 Ereignisse: 28,4 % vs. 64,4 % Median in Wochen[2]: 60,6 (48,0; 96,0) vs. 17,4 (12,6; 24,0)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 1,05 (0,32; 1,77) p=0,0052
Kurzatmigkeit	Woche 24 Diff.[3]: -0,99 (-1,58;-0,40) p=0,0014
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 0,87 (0,26; 1,49) p=0,0058
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,62 (0,15; 1,08) p=0,0099
Herzrasen	Diff.[3]: W24: -0,59 (-1,17; -0,02) p=0,0435
Probleme durch Frösteln	Diff.[3]: W12: 0,87 (0,23; 1,52) p=0,0083
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,46 (1,62; 3,74), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,41 (0,27; 0,62) Median in Tagen[2]: PBO 16,0 (5,0; 28,0) vs. Cabo 3,0 (1,0; 6,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,28 (1,38; 3,79), p=0,0009 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,44 [95 % 0,44 KI: 0,26; 0,73) Median in Tagen[2]: PBO 169,0 (84,0; n. b.) vs. Cabo 40,5 (23,0; 57,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 4,83 (2,74; 8,52), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,21 (0,12; 0,37) Median in Tagen[2]: PBO 258,0 (158,0; n. b.) vs. Cabo 25,0 (18,0; 32,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 0,04 (0,00; 0,37), p=0,0001 Median in Tagen[2]: n. b. (n. b.; n. b.) vs. n. b. (188,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 13 (17,3 %) vs. 0

Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	HR[1]: n. b., Ereignisse: 8 (10,0 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Diarrhö, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, erhöhter Blutamylase-Wert, Zeit bis zum ersten SUE, Pneumonien, Hypokalzämie, Magenschleimhaut-entzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie, erhöhter Blutamylase-Wert	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Insgesamt ergeben sich, für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte. Gerade die Patientengruppe mit positivem RET-M918T-Mutationstatus spielt klinisch eine bedeutende Rolle, da sie einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf aufweisen.

Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 4-410: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 1,23 (0,70; 2,16), p=0,4641 Ereignisse: 58,7 % vs. 56,3 % Median in Wochen[2]: 99,6 (64,6; 122,4) vs. 107,6 (48,6; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,67 (0,37; 1,23), p=0,1875 Ereignisse: 50,7 % vs. 46,9 % Median in Wochen[2]: 24,7 (24,1; 47,1) vs. 23,6 (13,0; 24,6)
MDASI-THY	
Kurzatmigkeit	Diff.[3]: W12: -0,50 (-0,93; -0,07) p=0,0228
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 0,65 (0,14; 1,16) p=0,0134
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,64 (0,08; 1,21) p=0,0253
Herzrasen	Diff.[3]: W12: -0,75 (-1,20; -0,30) p=0,0015
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Sämtliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,04 (1,29; 3,23), p=0,0004 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,49 (0,31; 0,78) Median in Tagen[2]: 7,5 (1,0; 15,0) vs. 4,0 (1,0; 5,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,88 (1,50; 5,52), p=0,0008 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,35 (0,18; 0,67) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (106,0; n. b.) vs. Cabo 44,0 (32,0; 93,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo, HR[1]: 8,45 (3,64; 19,62), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib, HR[1]: 0,12 (0,05; 0,28) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (142,0; n. b.) vs. 30,0 Cabo (19,0; 43,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE- Syndrom	HR[1]: n. b., Ereignisse: 6 (10,2 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 für Diarrhö, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Asthenie, Hypertonie, erhöhter Blutamylase-Wert,	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Dyspnoe Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Magenschleimhaut-entzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein Trend für einen Vorteil von Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei der Verträglichkeit.

Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus dargestellt.

Tabelle 4-411: Ergebnisse der statistischen Analysen für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

Endpunkte	**Effektschätzer**
Mortalität	
OS (15. Juni 2012)	HR[1], p-Wert: 0,96 (0,50; 1,82), p=0,8905 Ereignisse: 44,4 % vs. 41,2 % Median in Wochen[2]: 108,6 (74,3; n. b.) vs. 106,4 (50,0; n. b.)
Morbidität	
PFS (15. April 2011)	HR[1], p-Wert: 0,27 (0,13; 0,56), p=0,0002 Ereignisse: 28,6 % vs. 47,1 % Median in Wochen[2]: 48,7 (36,1; 60,7) vs. 12,4 (12,1; 37,0)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff.[3]: W12: 0,76 (0,01; 1,52) p=0,0477
Vergesslichkeit	Diff.[3]: W12: 0,50 (0,08; 0,92) p=0,0202
Appetitlosigkeit	Diff.[3]: W12: 0,91 (0,29; 1,54) p=0,0047
Mundtrockenheit	Diff.[3]: W12: 0,57 (0,07; 1,07) p=0,0259
Probleme durch Frösteln	Diff.[3]: W24: 1,20 (0,13; 2,26) p=0,0284
Restliche Items zu Morbidität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Lebensqualität	
MDASI-THY	
Beziehungen zu anderen Menschen	Diff.[3]: W12: 0,92 (0,23; 1,62) p=0,0103
Restliche Items zu Lebensqualität	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.
Verträglichkeit	
Zeit bis zum ersten UE	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 1,86 (1,16; 3,00), p=0,0040 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,54 (0,33; 0,86) Median in Tagen: PBO 8,5 (2,0; 15,0) vs. PBO 3,0 (2,0; 4,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 2,85 (1,43; 5,71), p=0,0018 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,35 (0,18; 0,70) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (113,0; n. b.) vs. Cabo 43,0 (27,0; 131,0)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	Cabozantinib vs. Placebo: HR[1]: 22,71 (7,01; 73,56), p<0,0001 Placebo vs. Cabozantinib: HR[1]: 0,04 (0,01; 0,14) Median in Tagen[2]: PBO n. b. (n. b.; n. b.) vs. Cabo 28,0 (21,0; 39,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	HR[1]: n. b., Ereignisse: 9 (12,3 %) vs. 0
Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führte, Zeit bis zum ersten	Nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Ereignis Grad 3/4 für PPE- Syndrom, Erschöpfung, Hypokalzämie, erhöhter Lipase-Wert, Astehnie, Hypertonie, erhöhter Blutamylase-Wert, Dyspnoe, Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien, Hypokalzämie, Magenschleimhaut-entzündung, Dysphagie, Dehydratation, Hypertonie, Lungenembolie	

[1]HR (95 % KI); [2]Median (95 % KI); [3]Diff. (95 % KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); HR: Hazard Ratio; vs.: versus; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; PBO: Placebo; Cabo: Cabozantinib.

Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird unter Berücksichtigung verschiedener Patientengruppen in Tabelle 4-412 dargestellt.

Tabelle 4-412: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtpopulation	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Patienten mit einem ECOG Status=0	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Patienten mit einem ECOG Status≥1	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Dem in der Gesamtpopulation und den Subgruppen identifizierten Zusatznutzen steht ein größerer Schaden durch unerwünschte Ereignisse gegenüber. Die deutlich kürzere Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE bei Cabozantinib gegenüber Placebo lässt sich mit der gewollt hohen Anfangsdosierung von Cabozantinib begründen. Mit einer Dosisanpassung im weiteren Behandlungsverlauf lassen sich insbesondere die UE Grad 3 oder 4 gut kontrollieren. Zudem zeigt sich für die Mehrheit der UEs mit besonderer klinischer Bedeutung für den Patienten (z. B. PPE-Syndrom) bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche gerechnet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien einbezogen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Im Dossier wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dargestellt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studienbezeichnung im Dossier

XL184-301

Studienbericht

Exelixis Inc.. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Report. 2012.

Studienregistereinträge

Exelixis Inc.. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. ClinicalTrials.Gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730?term=XL184-301&rank=1

Exelixis Inc.. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. ICTRP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00704730

Exelixis Inc.. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. EUCTR. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002320-29

Exelixis Inc.. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.

4.7 Referenzliste

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

1. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities. 2000.
2. Europäische Kommission. Commission Implementing Decision. 2014.
3. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
4. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332. Epub 2010/03/25.
6. Exelixis Inc. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Report. 2012.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(1):41-7. Epub 2006/01/13.
8. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c869. Epub 2010/03/25.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Version 1.1. 2011.
10. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer. 2009;45(2):228-47.
11. Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. Oncology. 2009;76(1):59-68. Epub 2008/12/05.

12. MD Anderson Cancer Center. The MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Cancer Module (MDASI-Thy)2014. Available from: http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/mdasi-thy.html.
13. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7. Epub 2008/04/11.
14. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67. Epub 2008/09/05.
15. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. British Medical Journal. 2009;338:b1147. Epub 2009/04/07.
16. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):857-64. Epub 2009/01/23.
17. Exelixis Inc. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Studienregistereintrag ClinicalTrials.gov. [24.04.2014]; Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730.
18. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(29):3639-46. Epub 2013/09/05.
19. Exelixis Inc. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Studienregistereintrag EUCTR. [24.04.2014]; Available from: http://www.clinicaltrialsregister.eu.
20. Exelixis Inc. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Studienregistereintrag ICTRP. [24.04.2014]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00704730.
21. Exelixis Inc. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Studienregistereintrag PharmNet.Bund. [24.04.2014]; Available from: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
22. Panigrahi B, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines? Annals of surgical oncology. 2010;17(6):1490-8.
23. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. Clin Endocrinology. 1998;48.
24. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary Thyroid Carcinoma-Clinical Characteristics, Treatment, Prognostic Factors, and a Comparison of Staging Systems. Cancer. 2000;88(5):1139-48.
25. Ball DW. Management of medullary thyroid cancer. MINERVA ENDOCRINOL. 2011;36(1):87-98.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Tabelle 4-413 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche Cabozantinib in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	http://www.dimdi.de
Datum der Suche	13.05.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Filter nach Wong 2006 „Beste Optimierung zwischen Genauigkeit und Sensitivität“; angepasst an die Datenbank EMBASE sowie die Suchoberfläche des DIMDI

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	CT D CARCINOMA, MEDULLARY	2843
#2	CTG D KARZINOM, MEDULL##RES	2843
#3	CT D THYROID NEOPLASMS	38176
#4	CTG D SCHILDDR##SENTUMOREN	38176
#5	CT D MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A	1065
#6	CTG D MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 2A	1065
#7	MEDULLARY THYROID CANCER	947
#8	MTC	3142
#9	MEDULL##RE? SCHILDDR##SEN#ARZINOM?	59
#10	THYROID CARCINOM##	15158
#11	SCHILDDR##SEN#ARZINOM?	354
#12	THYROID CANCER	13714
#13	SCHILDDR##SENKREBS	5
#14	THYROID TUMOR?	3071
#15	SCHILDDR##SENTUMOR?	36364
#16	SCHILDDR##SENERKRANKUNG?	238
#17	THYROID?	178334
#18	SCHILDDR##SE?	111315
#19	D013964	0
#20	2 TO 20	180479
#21	CABOZANTINIB	101
#22	CABOZAN?	103
#23	COMETRIQ	1
#24	COMETR?	2
#25	XL184	27
#26	XL-184	13
#27	XL 184	13

#28	849217-68-1	0
#29	BMS907351	0
#30	?DIMETHOXYQUINOLIN? and ?DICARBOXAMIDE?	0
#31	22 TO 31	120
#32	21 AND 32	44
#33	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR RANDOMI#ED?/(TI;AB;CT;TE) OR CT=RANDOMIZED? OR PLACEBO?/(TI;AB;CT;TE) OR CT=PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND?/(TI;AB;CT;TE)	723005
#34	33 AND 34	10

Tabelle 4-414 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche Cabozantinib in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	http://www.dimdi.de
Datum der Suche	13.05.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Filter nach Wong 2006 „Beste Optimierung zwischen Genauigkeit und Sensitivität“; angepasst an die Datenbank EMBASE sowie die Suchoberfläche des DIMDI

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	CT D CARCINOMA, MEDULLARY	2152
#2	CTG D KARZINOM, MEDULL##RES	-
#3	CT D THYROID NEOPLASMS	60334
#4	CTG D SCHILDDR##SENTUMOREN	-
#5	CT D MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A	1446
#6	CTG D MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 2A	-
#7	MEDULLARY THYROID CANCER	1194
#8	MTC	4784
#9	MEDULL##RE? SCHILDDR##SEN#ARZINOM?	105
#10	THYROID CARCINOM##	25268
#11	SCHILDDR##SEN#ARZINOM?	636
#12	THYROID CANCER	24618
#13	SCHILDDR##SENKREBS	9
#14	THYROID TUMOR?	19135
#15	SCHILDDR##SENTUMOR?	110
#16	SCHILDDR##SENERKRANKUNG?	428
#17	THYROID?	251693
#18	SCHILDDR##SE?	5201

#19	D013964	0
#20	2 TO 20	255471
#21	CABOZANTINIB	585
#22	CABOZAN?	585
#23	COMETRIQ	36
#24	COMETR?	37
#25	XL184	105
#26	XL-184	413
#27	XL 184	413
#28	849217-68-1	0
#29	BMS907351	0
#30	?DIMETHOXYQUINOLIN? and ?DICARBOXAMIDE?	0
#31	22 TO 31	802
#32	21 AND 32	254
#33	RANDOM?/(TI;AB) OR PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT) OR DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	1118200
#34	33 AND 34	105

Tabelle 4-415 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche Cabozantinib in der Cochrane Library

Datenbankname	COCHRANE
Suchoberfläche	http://www.dimdi.de
Datum der Suche	13.05.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	keine Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	CT D CARCINOMA, MEDULLARY	14
#2	CTG D KARZINOM, MEDULL##RES	-
#3	CT D THYROID NEOPLASMS	351
#4	CTG D SCHILDDR##SENTUMOREN	-
#5	CT D MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A	1
#6	CTG D MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 2A	-
#7	MEDULLARY THYROID CANCER	8
#8	MTC	122
#9	MEDULL##RE? SCHILDDR##SEN#ARZINOM?	1
#10	THYROID CARCINOM##	157
#11	SCHILDDR##SEN#ARZINOM?	4

#12	THYROID CANCER	195
#13	SCHILDDR##SENKREBS	0
#14	THYROID TUMOR?	15
#15	SCHILDDR##SENTUMOR?	0
#16	SCHILDDR##SENERKRANKUNG?	0
#17	THYROID?	2981
#18	SCHILDDR##SE?	43
#19	D013964	0
#20	2 TO 20	3092
#21	CABOZANTINIB	5
#22	CABOZAN?	5
#23	COMETRIQ	0
#24	COMETR?	0
#25	XL184	4
#26	XL-184	0
#27	XL 184	0
#28	849217-68-1	0
#29	BMS907351	0
#30	?DIMETHOXYQUINOLIN? and ?DICARBOXAMIDE?	0
#31	22 TO 31	6
#32	21 AND 32	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-416 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister ClinicalTrails.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.04.2014
Suchstrategie	cabozantinib OR XL184 OR "XL 184" OR XL-184 OR cometriq [Search]
Treffer	**57**

Tabelle 4-417 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	24.04.2014
Suchstrategie	cabozantinib OR XL184 OR XL 184 OR XL-184 OR cometriq [Search]
Treffer	**57**

Tabelle 4-418 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	24.04.2014
Suchstrategie	cabozantinib OR XL184 OR XL 184 OR "XL-184" OR cometriq [Search]
Treffer	**6**

Tabelle 4-419 (Anhang): Suchstrategie für Cabozantinib im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	24.04.2014
Suchstrategie	cabozantinib [Textfelder] ODER XL184 [Textfelder] ODER XL 184 [Textfelder] ODER XL-184 [Textfelder] ODER cometriq [Textfelder]
Treffer	**6**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-420 (Anhang): Gesichtete Volltexte inklusive Ausschlussgrund

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1.	Brose MS. Abstracts from 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Thyroid. 2013;23.	A4
2.	Brose MS, Elisei R, Schlumberger M, Mueller S, Schoeffski P, Shah M, et al. Correlative biomarker analysis in the exam trial, a phase 3 study of cabozantinib (XL184) in patients (PTS) with medullary thyroid carcinoma (MTC). Thyroid. 2012;22:48-9.	A4
3.	Brose MS, Sherman SI, Schoeffski P, Elisei R, Schlumberger M, Wirth L, et al. Correlative analyses of ret and ras mutations in a phase 3 study of cabozantinib in patients (PTS) with progressive, metastatic medullary thyroid cancer (MTC). Thyroid. 2013;23:14.	A4
4.	Droz J, De La Fouchardiere C, Bournaud C, Borson-Chazot F, Droz J, De La Foucha C, et al. Molecularly-targeted therapies in thyroid cancer. Annals of Oncology. 2010;	A4
5.	Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. Journal of clinical oncology : journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(29):3639-46. Epub 2013/09/05.	A4
6.	Gomez-Saez JM, Gomez-Saez JM. Current and future perspectives in thyroid carcinoma treatment. European Endocrinology. 2013;9(1):22-7.	A4
7.	Haddad RI, Haddad RI. New developments in thyroid cancer. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2013;11(5 suppl.):705-7.	A4
8.	Haraldsdottir S, Shah MH. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. Current opinion in oncology. 2014;26(1):36-44.	A4
9.	Hart CD, De Boer RH, Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. OncoTargets and Therapy. 2013;6:1-7.	A4
10.	Houvras Y, Wirth LJ, Houvras Y, Wirth LJ. Cabozantinib in medullary thyroid carcinoma: Time to focus the spotlight on this rare disease. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(19):2616-8.	A4
11.	Hu MI, Hu MI. Updates in the management of medullary thyroid cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2011;9(5):391-4.	A4

12.	Kurzrock R, Cohen EE, Sherman SI, Pfister DG, Cohen RB, Ball D, et al. Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer (MTC) patients (pts) in a phase I study of XL184 (BMS 907351), an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15).	A6
13.	Lalami Y, Awada A, Lalami Y, Awada A. Recurrent thyroid cancer: A molecular-based therapeutic breakthrough. Current Opinion in Oncology. 2011;23(3):235-40.	A4
14.	Nagilla M, Brown RL, Cohen EEW, Nagilla M, Brown RL, Cohen EEW. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. Advances in Therapy. 2012;29(11):925-34.	A4
15.	Salva F, Capdevila J, Salva F, Capdevila J. Nuevas dianas moleculares y lineas de investigation en el cancer de tiroides New molecular targets and lines of research in thyroid cancer. Revisiones en Cancer. 2013;27(2):86-97.	A4
16.	Santarpia L, Ye L, Gagel RF, Santarpia L, Ye L, Gagel RF. Beyond RET: Potential therapeutic approaches for advanced and metastatic medullary thyroid carcinoma. Journal of Internal Medicine. 2009;266(1):99-113.	A4
17.	Schöffski P, Cohen E, Bentzien F, Sherman S, Schoeffski P, Cohen E, et al. Progressive, metastatic medullary thyroid cancer: Baseline symptoms and disease characteristics among patients enrolled in the EXAM trial. European Journal of Cancer. 2013;49:745.	A4
18.	Schoffski P, Elisei R, Mueller S, Brose MS, Shah MH, Licitra LF, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15).	A4
19.	Shah M, Elisei R, Muller S, Schoffski P, Brose MS, Licitra L, et al. Clinical activity of cabozantinib (xl184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (PTS): Subgroup analysis in the phase 3 study (exam). Thyroid. 2012;22:45.	A4
20.	Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Current oncology reports. 2013;15(2):76-82.	A4
21.	Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. Future oncology (London, England). 2013;9(8):1083-92.	A4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-421 (Anhang): RCT inklusive Ausschlussgrund

Nr.	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
1.	NCT01815151	A Phase 2 Study of XL184 (Cabozantinib) in Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer	A1
2.	NCT00215605	A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of XL184 Administered Orally to Subjects With Advanced Malignancies	A5
3.	NCT00596648	A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer	A1
4.	NCT00704288	A Phase 2 Study of XL184 in Subjects With Progressive or Recurrent Glioblastoma Multiforme in First or Second Relapse	A1
5.	NCT00940225	A Randomized Discontinuation Study of XL184 in Subjects With Advanced Solid Tumors	A1
6.	NCT00960492	A Phase 1 Dose Finding Study of the Safety and Pharmacokinetics of XL184 Administered Orally in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in the First Line Treatment of Subjects With Glioblastoma	A1, A5
7.	NCT01018745	Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of BMS-907351 (XL184) Monotherapy in Japanese Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors	A1, A5
8.	NCT01068782	A Phase 2 Non-Comparative Randomized Open-Label Study of Multiple Regimens of Single-Agent XL184 in Subjects With Grade IV Astrocytic Tumors in First or Second Relapse	A1
9.	NCT01100619	A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors	A1, A5
10.	NCT01347788	Dose-Finding Pilot Study of XL184 in Men With Castrate-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases	A1, A5

11.	NCT01428219	A Phase II Trial of Cabozantinib (XL184) in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone	A1, A5
12.	NCT01441947	A Phase II Trial of Cabozantinib in Women With Metastatic Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer With Involvement of Bone	A1, A2
13.	NCT01466036	An Open-Label, Phase II Study of Cabozantinib (XL184) in Advanced Pancreatic Neuroendocrine and Carcinoid Tumors	A1, A5
14.	NCT01493869	A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of XL184 (Cabozantinib) Capsules in Hepatic Impaired Adult Subjects	A1, A5
15.	NCT01522443	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Trial of Cabozantinib (XL184) Versus Mitoxantrone Plus Prednisone in Men With Previously Treated Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer	A1, A5
16.	NCT01553656	Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of XL184 Monotherapy in Japanese Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors	A5
17.	NCT01574937	A Dose Finding Clinical Trial of Cabozantinib (XL 184) Administered in Combination With Abiraterone in Castration Resistant Prostate Cancer	A1, A5
18.	NCT01582295	Dose Finding Pilot Study of Cabozantinib (XL184) Administered Orally as Monotherapy for the Treatment of Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With Bone Disease	A5
19.	NCT01588821	Phase II Trial of Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Solid (Non-breast, Non-prostate) Malignancies and Bony Metastases	A1, A5
20.	NCT01599793	A Phase II Study of MRI Based Functional Imaging for the Evaluation of Bone Metastasis in Men With Castrate Resistant Prostate Cancer Receiving XL184	A1, A5
21.	NCT01605227	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100	A1
22.	NCT01630590	An Observational Study of XL-184 Cabozantinib and Androgen Ablation in Patients With Androgen-Dependent Metastatic Prostate Cancer	A1, A5
23.	NCT01639508	A Phase II Study of Cabozantinib in Patients With RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	A1, A5
24.	NCT01663272	A Trial of Cabozantinib (XL184) and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer	A1, A5

25.	NCT01683110	An Open-Label, Expanded Access Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	A5
26.	NCT01683994	A Phase I Study of Cabozantinib (XL184) Plus Docetaxel and Prednisone in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer	A5
27.	NCT01688999	A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma	A1, A5
28.	NCT01700699	Impact of BRAFV600E Intratumor Heterogeneity on the Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Radioiodine-resistant Thyroid Cancer	A5
29.	NCT01703065	A Pilot Study of the Effects of Cabozantinib (XL184) on Bone Turnover and the Microenvironment in Men With Non-Metastatic and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	A1, A5
30.	NCT01708954	A Randomized Phase II Trial of Erlotinib, Cabozantinib, or Erlotinib Plus Cabozantinib as 2nd or 3rd Line Therapy in Patients With EGFR Wild-Type NSCLC	A1, A5
31.	NCT01709435	A Phase 1 Study of XL184 (Cabozantinib) in Children and Adolescents With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including CNS Tumors	A1, A5
32.	NCT01716715	A Randomized Phase II Study of NCI Supplied Cabozantinib (NSC #761968) Versus Weekly Paclitaxel (NSC #673089) in the Treatment of Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	A1, A5
33.	NCT01738438	A Phase II Study of XL184 (Cabozantinib) for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	A1, A5
34.	NCT01755195	A Phase 2 Study of Cabozantinib (XL184), a Dual Inhibitor of MET and VEGFR, in Patients With Metastatic Refractory Soft Tissue Sarcoma	A1, A5
35.	NCT01761773	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of Cabozantinib (XL184) Capsules in Subjects With Impaired Renal Function	A1, A5
36.	NCT01811212	Phase II Study of Cabozantinib in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Progressed on First-Line VEGFR-Targeted Therapy	A1, A5
37.	NCT01812668	Pilot Trial of Oral Cabozantinib/XL184 in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer to Explore the Changes in Bone and Tumor Imaging Related Pathways	A1, A5
38.	NCT01822522	Phase I Trial of Cabozantinib (XL184) for Advanced Solid Tumors in Persons With HIV Infection	A1, A5

39.	NCT01834651	A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) Therapy in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Visceral Metastases	A1, A5
40.	NCT01835145	Randomized Phase II Study Comparing the MET Inhibitor Cabozantinib to Temozolomide/Dacarbazine in Ocular Melanoma	A1, A5
41.	NCT01835158	Randomized Phase II Study Comparing Cabozantinib With Commercially Supplied Sunitinib in Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma	A1, A5
42.	NCT01835184	Phase I Dose Escalation of the MET Inhibitor XL184 and the BRAF Inhibitor Vemurafenib	A1, A5
43.	NCT01838642	A Phase II Study of Ponatinib in Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	A1, A2
44.	NCT01865747	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	A1, A5
45.	NCT01866293	A Phase I/II Trial of Cabozantinib (XL184) in Patients With Relapsed or Refractory Myeloma	A1, A5
46.	NCT01866410	Phase II Trial of XL184 (Cabozantinib) Plus Erlotinib in Patients With Advanced EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy	A1, A5
47.	NCT01896479	A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at a Lower Dose/Day Compared to a 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients	A5
48.	NCT01908426	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib	A1, A5
49.	NCT01935934	A Phase 2 Study of XL184 (Cabozantinib) in Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer	A1, A5
50.	NCT01954745	A Phase II Study of Cabozantinib (XL-184) Monotherapy in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma After Progression on First or Second Line Systemic Therapy	A1, A5
51.	NCT01961765	Phase I Trial of Cabozantinib in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML).	A1, A5
52.	NCT01979393	A Randomized Double-blind Phase II Study Evaluating the Role of Maintenance Therapy With Cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) After Stabilization or Response to Doxorubicin +/- Ifosfamide Following	A1, A5

		Surgery or in Metastatic First Line Treatment	
53.	NCT01995058	A Randomized Phase 2 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Abiraterone in Chemotherapy NaÃ¯ve Subjects With Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	A1, A5
54.	NCT02008383	A Phase Ib Open-Label Study of Cabozantinib (XL184) With Panitumumab in Subjects With KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer	A1, A5
55.	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma	A1, A5
56.	NCT02041260	A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting	A2, A5
57.	NCT02101736	A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) for Plexiform Neurofibromas in Subjects With Neurofibromatosis Type 1 Age 16 Years or Greater	A1, A5
58.	2012-001426-99	A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer	A1
59.	2012-005477-31	A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating LY2875358 Plus Erlotinib and LY2875358 Monotherapy in MET Diagnostic Positive NSCLC Patients with Acquired Resistance to Erlotinib	A2, A5
60.	2013-000868-29	A RANDOMIZED, PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ONARTUZUMAB IN COMBINATION WITH ERLOTINIB AS FIRST LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH MET POSITIVE UNRESECTABLE STAGE IIIB OR IV NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) CARRYING AN ACTIVATING EGFR MUTATION	A1, A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-422 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 4-422 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-422 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie XL184-301

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib (XL184-301) bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) zu untersuchen. <u>Primärziel:</u> Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden MTC. <u>Sekundärziele:</u> • Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo • Beurteilung der objektiven Ansprechrate (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens gemäß der modifizierten Measurable Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung • Beurteilung von Veränderungen im Serumlevel von Calcitonin und Carcinoembryonalen Antigen (CEA) als prognostische Biomarker für den Nutzen einer Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo • Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen RET Keimbahn und/oder Tumor-DNA-

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sequenz-Alteration und der Wirksamkeit von Cabozantinib • Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Cabozantinib • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib • Bewertung der Pharmakokinetik von Cabozantinib <u>Exploratives Ziel:</u> Beurteilung der Selbsteinschätzung und der Symptombelastung gemäß MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) Thyroid Module unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT multizentrisch doppelt-verblindet Placebo-kontrolliert Parallel Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Rezept ja/nein) Randomisierung im Verhältnis 2:1 (140 mg XL184, Placebo). Screening-Phase (bis zu 28 Tage): Diese Phase diente dazu, die Eignung der Patienten festzustellen. Sie schloss eine radiographisch dokumentierte Krankheitsprogression gemäß mRECIST Kriterien ein, im Vergleich zu einer radiologischen Untersuchung, die nicht älter als 14 Monate sein durfte. Der Vergleich wurde von einem Mitglied des IRC vorgenommen. Lag das Screening länger als sieben Tage vor der ersten Dosis der Prüfmedikation zurück, so mussten einige Untersuchungen wiederholt werden (körperliche Untersuchung, ECOG-Leistungs-Status, Blutbild- und Urinuntersuchungen, Schwangerschaftstest). Behandlungsphase: diese Phase, in der die Patienten die Prüfmedikation erhielten, bestand aus vier-Wochen Zyklen. Die radiologische Beurteilung des Tumors gemäß mRECIST Kriterien wurde alle 12 Wochen (±5 Tage) bis zur Progression durch einen Prüfarzt vorgenommen. Die

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorbeurteilung wurde durch das verblindete IRC durchgeführt, um das Ansprechen und/oder die Progression zu bewerten. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Progression (gemäß mRECIST Kriterien (dokumentiert durch den Prüfarzt) oder toxische Ereignisse oder im Protokoll spezifizierte Kriterien eintraten. Die Patienten wurden dann in der Nachbehandlungsphase 30 Tage (±7 Tage) weiter untersucht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1.0 (11. Juni 2008)</u> Änderung aufgrund von Anmerkungen der FDA nach einer außerordentlichen Beurteilung des Protokolles: • Die Zeitpunkte für EKG und Pharmakokinetik wurden so abgeändert, dass beide Untersuchungen zeitlich übereinstimmen. • Nach einer Reduktion bzw. einer Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation konnten die Patienten die Dosis erst wieder frühestens 2 Wochen, nachdem sie Grad ≤1 oder den Baseline Wert (oder niedriger) der Symptome, die zur Dosisreduktion führte hatten, erhöhen • Probanden, welche eine Dosierung der Studienmedikation von unter 75g einmal täglich nicht vertrugen, wurden aus der Studienbehandlung genommen. • Kategorien zur Stratifizierung wurden abgeändert: Alter: • ≤65 Jahre • >65 Jahre Vorangegangener TKI Status • Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: ja • Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: nein Um die Heterogenität bei der Beurteilung des Ansprechens des Tumors zu minimieren, wurde die Aufnahme von Patienten mit nicht-messbarer Krankheit auf 31 (10 % der gesamten Studienpopulation) limitiert. Das Einschlusskriterium bzgl. einer archivalen, Neu-Tumor Erfassung oder RET Mutation entfiel und der dazugehörige Text wurde in die erforderlichen Screeningverfahren eingearbeitet.

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Einschlusskriterium „Lebenserwartung >3 Monate“ entfiel. <u>Amendment 2.0 (24. September 2010)</u> Die Krankheitsprogression konnte beim Screening anstatt von einem verblindeten Radiologen auch durch den Prüfarzt des IRC beurteilt werden. Während der Vorbehandlungsphase waren Laborergebnisse von lokalen Laboren erlaubt, solange ein individueller Test beim zentralen Labor nicht verfügbar war. <u>Amendment 3.0 (16. November 2011)</u> Nach der Analyse des primären Endpunktes (progressionsfreies Überleben) konnte die Studie entblindet werden. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, die Möglichkeit hatten, die Studienmedikation abzubrechen und eine anschließende Therapie mit Medikamenten gegen den Krebs zu beginnen. Es gibt keine Möglichkeit, dass die mit Placebo-behandelten Patienten zu Cabozantinib wechseln. Patienten, die Cabozantinib erhalten, werden weiter damit behandelt. Alle Patienten werden weiterhin wie im Studienprotokoll vorgesehen untersucht.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Histologisch bestätigte Diagnose eines nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Erkrankung ist messbar oder nicht messbar gemäß mRECIST Alter ≥ 18 Jahre 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus ≤ 2 3. Eine beim Screening mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen dokumentierte progressive Erkrankung (PD) gemäß mRECIST im Vergleich zu einem Screening innerhalb der letzten 14 Monate (Beurteilung durch den Arzt des IRC) 4. Wiedererlangung eines National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		v3.0 Grades ≤ 1 infolge klinisch signifikanter unerwünschter Ereignisse aufgrund einer Behandlung mit Antineoplastika, Prüfmedikation oder anderen Medikamenten, die vor der Randomisierung verabreicht wurden 5. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500/mm^3, Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3, Hämoglobin ≥ 9 g/dl, Bilirubin ≤ 1,5-fache über dem Normalwert (nicht zutreffend bei Patienten mit Morbus Meulengracht, Serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 2,5-fache über dem Normalwert 6. Einverständnis von sexuell aktiven Patienten zur Nutzung von medizinisch akzeptierten Verhütungsmethoden während der Studie sowie drei Monate nach Beendigung der Studienteilnahme (gilt nicht für sterilisierte Männer sowie nicht-gebärfähige Frauen) 7. Keine weitere Diagnose eines bösartigen Tumors (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs, Zervixkarzinom in situ oder bösartige Tumore, die ≥ 2 Jahre zuvor diagnostiziert wurden) sowie keine derzeitigen Evidenz auf bösartige Tumore (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ) 8. Negativer Schwangerschaftstest von gebärfähigen Frauen (geschlechtsreife Frauen ohne vorherige Hysterektomie oder Frauen mit Menstruationsnachweis in den letzten 12 Monaten; Frauen, bei denen die Menstruation in den letzten 12 Monaten oder länger ausgeblieben ist, werden dennoch als gebärfähig eingestuft, wenn die Amenorrhoe möglicherweise auf eine vorherige Chemotherapie, Anti-Östrogene oder eine ovarielle Suppression zurückzuführen sind) <u>Ausschlusskriterien:</u> 9. Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder anti-angiogenetische Therapie) innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C) 10. Bestrahlung von ≥ 25% des Knochenmarks

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Behandlung mit weiteren Studienpräparaten innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung 12. Behandlung mit Cabozantinib 13. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern die Bestrahlung nicht ≥ 4 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen und der Patient ohne Steroide und ohne antikonvulsive Therapie ≥ 10 Tage lang stabil ist 14. Kürzlich aufgetretene klinisch signifikante Hämatemesis oder vor kurzem aufgetretene Hämoptysis von > 2,5 ml Blut oder weitere Anzeichen einer pulmonalen Hämorrhagie oder endobronchialen Läsion 15. Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis ≥ 1 (Einheit Gramm Protein pro Gramm Kreatinin) 16. Ernste zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung wie Hypertonie trotz optimaler Behandlung (zwei oder mehr beim Screening durchgeführte Blutdruckmessungen > 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch), unverheilte Operationswunden oder Herzrhythmusstörungen; bekannte Vergangenheit einer ernsten Erkrankung wie symptomatische Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten drei Monate, oder Myokardinfarkt, Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate 17. Schwangerschaft oder Stillen 18. Aktive Infektion, die einer systemischen Therapie bedarf 19. Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen von XL184 (Cabozantinib) oder des Placebos 20. Unvermögen, das Protokoll zu verstehen und einzuhalten oder die Einverständniserklärung abzugeben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Bis zu 140 Zentren in folgenden Regionen und darüber hinaus: Asiatisch-pazifischer Raum, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention:</u> 1 x tgl. 140 mg Cabozantinib oral

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontrolle: 1 x tgl. Placebo oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Dauer des progressionsfreien Überlebens Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrate bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung • Dauer des objektiven Ansprechens • Krankheitsstabilisierungsrate • Dauer der stabilen Erkrankung • Änderung des CTN-Wertes im Serum • Änderung des CEA-Wertes im Serum Explorative Endpunkt: Patient reported outcome (Beurteilung durch den Patienten): Änderung des Wertes im MDASI-Score Sicherheitsendpunkte: • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse • Schwere behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosismodifikation geführt haben • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder zu einer Unterbrechung der Einnahme geführt haben • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Behandlung in der Studie geführt haben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS sind unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung, proportionaler Hazards und bei einem Verhältnis von 2:1 (Cabozantinib:Placebo) 138 Ereignisse notwendig, um mit einer Power von 90 % ein

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		HR von 0,571 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 43 %igen Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos oder einer 75 %igen Verbesserung des medianen PFS von 8 Monaten auf 14 Monaten. Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt OS sind unter der Annahme einer einzigen Zwischenauswertung zum Zeitpunkt, wenn ein Informationsanteil von 31 % erreicht ist (Zeitpunkt der primären Auswertung) und einer darauffolgenden primären Auswertung 217 Todesfälle notwendig, um mit einer Power von 80 % ein HR von 0,667 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 4 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 33,3 %igen Reduktion des Sterberisikos oder einer 50 %igen Verbesserung des medianen Überlebens von 22 Monaten auf 33 Monaten. Es wird erwartet, dass insgesamt 315 Patienten randomisiert und nachverfolgt werden (210 Patienten im Studienarm XL184, 105 Patienten im Studienarm Placebo), um die benötigte Anzahl an Ereignissen innerhalb der Studiendauer (33 Monate für PFS, insgesamt ungefähr 66 Monate für OS) zu beobachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Am 15. Juni 2012 wurde eine Zwischenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Blockrandomisierung: zufällig permutierte Blöcke • Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) und Vorbehandlung mit TKI (Rezept vorhanden: ja/nein) • Zuteilungsverhältnis innerhalb jedes Stratums 2:1 (140 mg Cabozantinib 1x/tgl.: Placebo 1x/tgl.)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Placebogruppe erfolgte über ein zentrales Randomisierungssystem via Telefon nachdem der Patient für geeignet befunden wurde. Die Randomisierung wurde bis zum Ende der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens aufrechterhalten.

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach einer schriftlich eingeholten informierten Einverständniserklärung wurde eine personenbezogene Identifikationsnummer zugeteilt. Nachdem die Berechtigung zur Studiendurchführung gegeben wurde, randomisierten die untersuchenden Studienstandorte die Probanden mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVR)/interaktiven Webrückmeldesystems (IWR). Das System bietet eine verblindete Bezeichnung der Verpackung der Studienmedikation. Für die nachfolgenden Besuche wurden zusätzlich verblindete Bezeichnungen für die Verpackung der Studienmedikation durch das System zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Gruppenzuteilung und Identität war für die Probanden, die behandelnden Ärzte, Studienzentren, IRC, Labore und das Personal der Exelixis and PPD, Inc., der Studienorganisation verblindet. Eine Ausnahme bildeten einige wenige Mitarbeiter, für deren Tätigkeit der Zugang zur Behandlungszuteilung erforderlich war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde in gleicher Weise wie die aktive Substanz bereitgestellt, sie waren identisch bzgl. Verpackung, Farbe, Größe und Form.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Progressionsfreies Überleben: Hypothesen: H_0: $S(t)_{XL184} = S(t)_{Placebo}$ H_1: $S(t)_{XL184} \neq S(t)_{Placebo}$ Um die Hypothesen der Dauer des PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen zu testen, wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren die selben, die auch bei der Randomisierung verwendet wurden: Alter (≤65 vs. >65) und vorangegangene TKI (ja vs. nein). Bei einem

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zweiseitigen Log-Rank-Test mit 90 %-igen Power auf einem 5 % Signifikanzniveau, zeigt sich bei 138 Ereignissen eine 75%ige Steigerung des PFS. Die mediane Dauer des PFS sowie die zugehörigen 95 %-KI wurden für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Schätzung des Hazard Ratio wurde ein Cox-Regressions-Modell, mit den Behandlungsgruppen als Haupteffekt und den Stratifizierungsfaktoren Alter und TKI Status wie zuvor beschrieben, angewandt. <u>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Endpunktes war ereignisgesteuert und wurde bei 217 beobachteten Todesfällen in der ITT-Population durchgeführt. Damit wurde unter Verwendung eines Log-rank-Testes mit einer Power von 80% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4% ein HR von 0,667 ermittelt. Die Hypothese wurde über einen stratifizierten Log-Rank-Test getestet. Es wurden die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der PFS-Analyse verwendet. Das mediane Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das HR wurde über ein Cox-Regressionsmodell geschätzt bei welcher die Behandlungsgruppe als einzigen Haupteffekt und stratifiziert nach den gleichen Faktoren wie beim Log-rank-Test verwendet wurden. <u>Objektive Ansprechrate:</u> Die Nullhypothese wurde unter Verwendung eines Chi^2-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01% getestet. Eine stratifizierte Analyse nach der Cochrane-Mantel-Haenszel Methode wurde ebenfalls durchgeführt. Weiter wurden Häufigkeiten und Anteile der Probanden in den einzelnen Kategorien der BOR dargestellt. Punktschätzer der Objektiven Ansprechrate sowie die zugehörigen 95% und 99%-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls berechnet. <u>Krankheitsstabilisierungsrate:</u> Punktschätzer sowie 95%-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Konfidenzintervalle wurden unter Annahme

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Angleichung an die Binomial-Verteilung berechnet. Da eine ausreichende Menge an Probanden beobachtet wurde, wurden unter Verwendung der Cochrane-Mantel-Haenszel Methode die Unterschiede bzgl. der Stabilisierungsrate der beiden Studienarme untersucht. Dauer des objektiven Ansprechens bzw. der Krankheitsstabilisierung: die mediane Dauer inkl. der zugehörigen 95%-KI des Ansprechens/der Krankheitsstabilisierung wurde für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Änderung des CTN- und CEA-Wertes im Serum zur Baseline: Die Mittelwerte für CTN und CEA wurden berechnet um die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und den Werten vor und nach der Behandlung zu bestimmen. Dafür wurden t-Tests verwendet. Änderung in MDASI: Für die Subskalen von MDASI wurden Mittelwerte und Unterschiede zur Baseline-Messung berechnet. Verträglichkeitsendpunkte: Die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkte werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nach folgenden Charakteristika wurden Subgruppenanalysen durchgeführt: • Alter (≤45, >45 bis ≤65, >65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (Kaukasier, Andere) • ECOG Status (0, ≥1) • Vorheriger TKI Behandlung (ja, nein, unbekannt) • Geographische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt) • RET Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt) und RET-M918T-Mutationsstatus in der Subgruppe sporadische MTC (positiv, negativ, unbekannt) • Vorangegangene Anti-Krebs-

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung für MTC (keine, eine, ≥2) • Vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein) • Knochenmetastasen zur Baseline-Untersuchung (nur Knochenmetastasen, Knochen- und Weichteil-Metastasen, keine Knochenmetastasen)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 330 • Studienmedikation: n= 219 • Placebo: n= 111 b) Behandelte Patienten (Safety Population) : N = 323 • Studienmedikation: n= 214 • Placebo: n= 109 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 330 • Studienmedikation: n= 219 • Placebo: n= 111
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Cabozantinib-Arm:</u> • Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n= 58 mRECIST n= 51 klinische Verschlechterung n= 7 • UE oder schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n= 35 • Tod n= 11 • Wunsch des Patienten, kein UE n= 9 • Entscheidung des Prüfarztes, kein UE n= 2 • Keine Studienmedikation erhalten n= 5 • Andere n= 1 <u>Placebo-Arm:</u> • Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n= 67 mRECIST n= 60 klinische Verschlechterung n= 7 • UE ohne schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n= 9 • Tod n= 5

ITEM[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wunsch der Testperson, kein UE n= 13 • Kein Placebo erhalten n= 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Rekrutierung: 10. September 2008 Screening-Phase: 28 Tage Behandlungs-Phase: vierwöchtige Zyklen Nachbeobachtung: 30 (+7) Tage nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

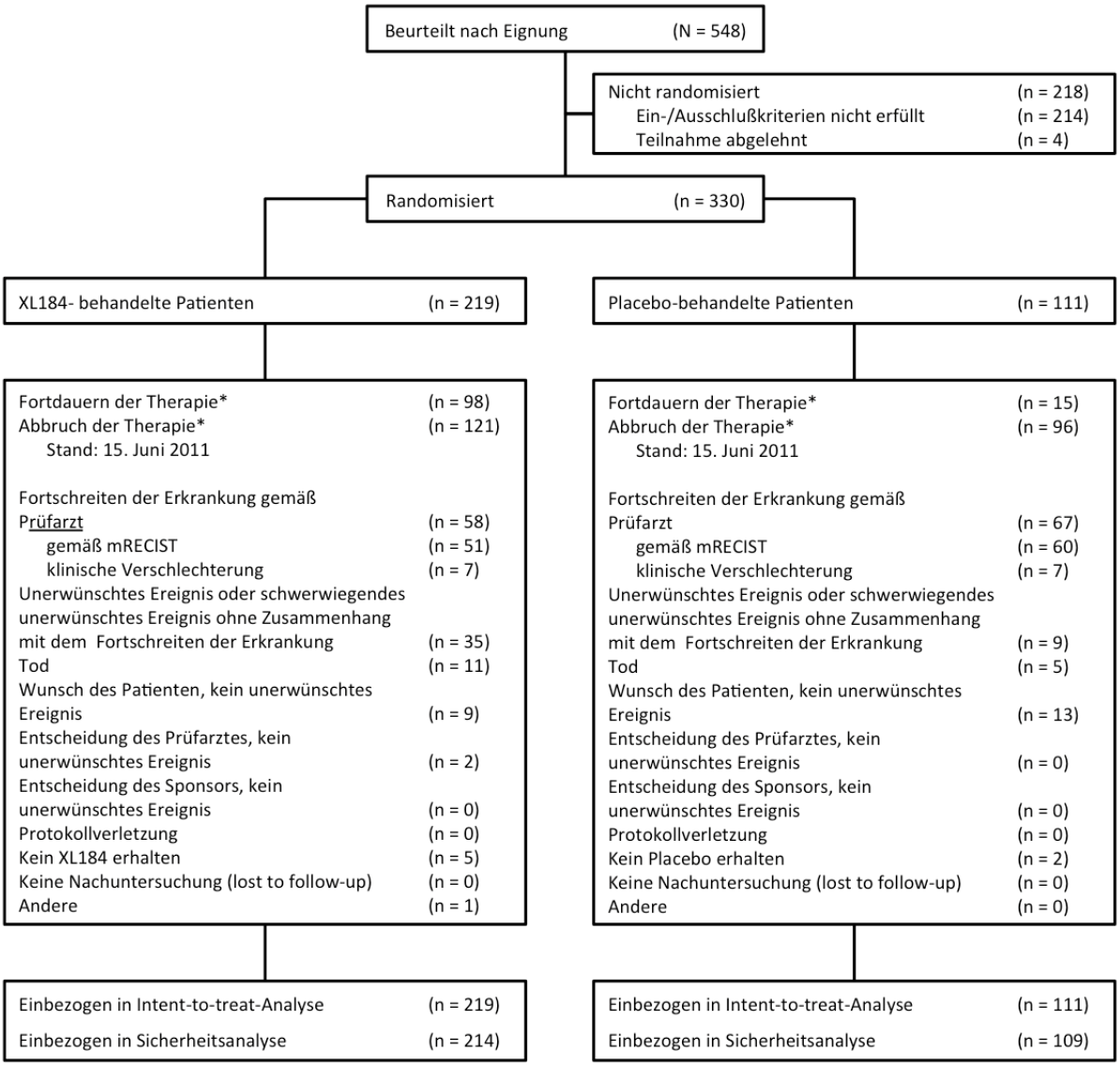


Abbildung 4-445: Flussdiagramm der Patientenpopulation der XL-301-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-423 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie XL184-301

Studie: XL184-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
XL184-301 Clinical Study Report	XL184-301

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:
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als gering eingestuft, da es keine Hinweise auf mögliche verzerrende Sachverhalte gibt.

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:

Behandler ist ursprünglich verblindet. Durch das Auftreten von typischen Nebenwirkungen kann es aber vorkommen, dass er entblindet wird und weiß, wer in der Placebo- und wer in der Behandlungsgruppe ist.

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: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Verum und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. Teilnehmer, Ärzte, Studiencenter, ICR, Labor und Exelixis hatten keine Kenntnisse über Gruppenzugehörigkeit

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise auf mögliche verzerrende Sachverhalte.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Verum und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. Teilnehmer, Ärzte, Studiencenter, ICR, Labor und Exelixis hatten keine Kenntnisse über Gruppenzugehörigkeit

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise auf mögliche verzerrende Sachverhalte.

Endpunkt: MDASI-Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Verum und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. Teilnehmer, Ärzte, Studiencenter, ICR, Labor und Exelixis hatten keine Kenntnisse über Gruppenzugehörigkeit

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Basis der mITT Population. Es wurden keine geeigneten Umputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Were adäquat zu ersetzen, womit das ITT Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Basis der mITT Population. Es wurden keine geeigneten Umputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Were adäquat zu ersetzen, womit das ITT Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: MDASI-Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Verum und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. Teilnehmer, Ärzte, Studiencenter, ICR, Labor und Exelixis hatten keine Kenntnisse über Gruppenzugehörigkeit

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Basis der mITT Population. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Basis der mITT Population. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt UE, die zu einer Dosisanpassung führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
   Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE, das zu einem Studienabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE, das zu einem Studienabbruch führte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 PPE-Syndrom

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 Erschöpfung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Erschöpfung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 Hypokalzämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Lipase-Wert

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches

Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Asthenie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 Hypertonie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
   Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3/4 Dyspnoe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Pneumonien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Hypokalzämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Schleimhautentzündung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Dysphagie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Dehydratation

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
   Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Hypertonie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE Lungenembolie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Während des Behandlungsregimens mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patientenindividuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne ITEMs eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat

eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
   - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

   ☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

   ☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: