

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

*Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®)*

Ipsen Pharma GmbH

### **Modul 4 E – Anhang 4-G**

*Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC) bei Erwachsenen, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist*

Stand: 24.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>17</b>
<b>Anhang 4-G Supportive Darstellung der Studie COSMIC-311 (XL184-311).....</b>	<b>21</b>
G.1 Methodik.....	21
G.1.1 Informationssynthese und -analyse.....	21
G.1.1.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	21
G.1.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	21
G.1.1.3 Sensitivitätsanalysen.....	31
G.1.1.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
G.2 Charakteristika der supportiv dargestellten Studie COSMIC-311 (XL184-311).....	35
G.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	35
G.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	51
G.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
G.3.1 Endpunkte – RCT.....	53
G.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	56
G.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	61
G.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L) – RCT.....	68
G.3.1.4 Verträglichkeit – RCT.....	77
G.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	135
G.4 Liste der supportiv dargestellten Studien – RCT.....	173
G.5 Literaturliste.....	173
<b>Anhang G-1 : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>176</b>
<b>Anhang G-2 : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>	<b>203</b>
<b>Anhang G-3 : Darstellung der Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) in der Studie COSMIC-311.....</b>	<b>219</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle G-1: Charakterisierung der supportiv dargestellten Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle G-2: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle G-3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle G-4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle G-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle G-6: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	56
Tabelle G-7: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle G-8: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle G-9: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS) .....	61
Tabelle G-10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle G-11: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle G-12: Ergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle G-13: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (EQ-5D-5L). 69	
Tabelle G-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle G-15: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle G-16: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle G-17: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS $\geq 15\%$ aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle G-18: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	77
Tabelle G-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle G-20: Ergebnisse für UE (mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen) zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81

Tabelle G-21: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle G-22: Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle G-23: Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle G-24: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle G-25: UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv), zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle G-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für COSMIC-311 – Teil 1.	137
Tabelle G-27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für COSMIC-311 – Teil 2.	139
Tabelle G-28: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit der COSMIC-311 Studie.....	142
Tabelle G-29: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit der COSMIC-311 Studie zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2).....	142
Tabelle G-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für COSMIC-311 – Teil 1.....	147
Tabelle G-31: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für COSMIC-311 – Teil 2.....	151
Tabelle G-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle G-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle G-34: Studiendesign und -methodik für Studie COSMIC-311 (XL184-311).....	176
Tabelle G-35: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COSMIC-311 (XL184-311).....	204
Tabelle G-36: Ergebnisse für UE (mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen) zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle G-37: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle G-38: Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle G-39: Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256

Tabelle G-40: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	259
Tabelle G-41: UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv), zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Tabelle G-42 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 1.....	266
Tabelle G-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 2.....	267
Tabelle G-44: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) der COSMIC-311 Studie.....	268
Tabelle G-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 1.....	272
Tabelle G-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 2.....	275
Tabelle G-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277

**Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle G-A: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.....	30
Tabelle G-B: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren für die Studie COSMIC-311 (XL184-311) und durchgeführte Subgruppenanalysen.....	33

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung G-1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung G-2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung G-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Abbildung G-4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Abbildung G-5: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Abbildung G-6: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Abbildung G-7: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Abbildung G-8: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Abbildung G-9: Verlauf des EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Abbildung G-10: Verlauf des EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Abbildung G-11: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung G-12: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung G-13: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Abbildung G-14: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83

Abbildung G-15: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Abbildung G-16: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Abbildung G-17: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Abbildung G-18: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Abbildung G-19: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Abbildung G-20: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Abbildung G-21: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Abbildung G-22: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Abbildung G-23: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Abbildung G-24: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Abbildung G-25: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Abbildung G-26: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Abbildung G-27: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90

Abbildung G-28: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Abbildung G-29: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	99
Abbildung G-30: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Abbildung G-31: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Abbildung G-32: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Abbildung G-33: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Abbildung G-34: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Abbildung G-35: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Abbildung G-36: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Abbildung G-37: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Abbildung G-38: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Proteinurie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Abbildung G-39: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Diarrhö für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Abbildung G-40: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105

Abbildung G-41: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Abbildung G-42: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Abbildung G-43: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Abbildung G-44: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Abbildung G-45: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Abbildung G-46: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Abbildung G-47: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Abbildung G-48: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Abbildung G-49: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Abbildung G-50: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Abbildung G-51: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Abbildung G-52: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Abbildung G-53: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111

Abbildung G-54: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Proteinurie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Abbildung G-55: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Diarrhö für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Abbildung G-56: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Abbildung G-57: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung G-58: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Abbildung G-59: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Abbildung G-60: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Abbildung G-61: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Abbildung G-62: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung G-63: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Abbildung G-64: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung G-65: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Abbildung G-66: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160

Abbildung G-67: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Abbildung G-68: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Abbildung G-69: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $> 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Abbildung G-70: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Abbildung G-71: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $> 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Abbildung G-72: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung G-73: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung G-74: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung G-75: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung G-76: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Abbildung G-77: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Abbildung G-78: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168

Abbildung G-79: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Abbildung G-80: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Abbildung G-81: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung G-82: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $\leq$ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung G-83: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Abbildung G-84: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Abbildung G-85: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Abbildung G-86: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie COSMIC-311 (XL184-311) zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) .....	201
Abbildung G-87: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie COSMIC-311 (XL184-311) zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2).....	202
Abbildung G-88: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Abbildung G-89: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Abbildung G-90: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Abbildung G-91: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222

Abbildung G-92: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Abbildung G-93: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	223
Abbildung G-94: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Abbildung G-95: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Abbildung G-96: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Abbildung G-97: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Abbildung G-98: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Abbildung G-99: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Abbildung G-100: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Abbildung G-101: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Abbildung G-102: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Abbildung G-103: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Abbildung G-104: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237

Abbildung G-105: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Abbildung G-106: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Abbildung G-107: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Abbildung G-108: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Abbildung G-109: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Proteinurie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Abbildung G-110: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Diarrhö für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Abbildung G-111: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Abbildung G-112: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): QT Verlängerung für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Abbildung G-113: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Abbildung G-114: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Abbildung G-115: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Abbildung G-116: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Abbildung G-117: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Abbildung G-118: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245

Abbildung G-119: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Abbildung G-120: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Abbildung G-121: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Abbildung G-122: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Abbildung G-123: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Abbildung G-124: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Abbildung G-125: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Abbildung G-126: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $> 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Abbildung G-127: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	280
Abbildung G-128: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	280
Abbildung G-129: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	281
Abbildung G-130: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $> 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	281
Abbildung G-131: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen	

(bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	282
Abbildung G-132: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	282
Abbildung G-133: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Abbildung G-134: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter ( $> 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Abbildung G-135: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	284
Abbildung G-136: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Asien / Rest der Welt) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	284
Abbildung G-137: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Abbildung G-138: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $> 65$ Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Abbildung G-139: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Abbildung G-140: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Asien / Rest der Welt) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartataminotransferase
BIRC	Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (blinded independent radiology committee)
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Ansprechen (best overall response)
BSC	Best-Supportive-Care
CAPN	Brust, Bauch, Becken und Hals (chest, abdomen, pelvis, neck)
CCO	Clinical Cutoff
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (complete response)
CRF	Case report form
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBP	Diastolischer Blutdruck
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DoR	Dauer des objektiven Ansprechens
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ESC	Executive Safety Committee
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions-5 level questionnaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EuroQoL	International research group European Quality of Life
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierende Hormon
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
g	Gramm
GI	Gastrointestinal
HR	Hazard Ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IxRS	Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (interactive voice/web response system)
k.D.	Keine Daten
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LMWH	Niedermolekulares Heparin
LS-Means	Least square means
m	Meter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mIU	Milli-Internationale Einheiten
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
n. e.	Nicht erreicht
NPACT	Nicht-Protokoll-Anti-Krebs-Therapie
OITT	Objektive Ansprechrate-Intention to treat
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PAS	Primäranalyse-Population (primary analysis subset; entspricht der ITT-Population zum ersten Datenschnitt)
PD	Fortschreiten einer Erkrankung (progressive disease)
PD-1	Programmierter Zelltod-1 (programmed death-1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed death-ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Terms) nach MedDRA
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
QTcF	QT-Intervall nach Fridericia
RAI	Radiojod
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (response evaluation criteria in solid tumors)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SD	Stabile Erkrankung
SE	Standardfehler
sec	Sekunde
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SMD	Standardisierte mittlere Differenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment emergent adverse events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normwerts (upper limit of normal)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
vs	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
µIU	Mikro-Internationale Einheiten

## **Anhang 4-G Supportive Darstellung der Studie COSMIC-311 (XL184-311)**

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

### **G.1 Methodik**

#### **G.1.1 Informationssynthese und -analyse**

##### **G.1.1.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

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

##### **G.1.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

*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 der Dossiervorlage.*

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

### **Patientencharakteristika**

Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der supportiv im Anhang 4-G dargestellten Studie COSMIC-311 (XL184-311) werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnizität
- Geographische Region
- Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS, Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System)
- Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF, Case report form)
- Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib
- Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib
- Vorangegangene Radiojod (RAI)-Therapie für differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)
- Anzahl vorangegangener vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor - Tyrosinkinase-Inhibitor (VEGFR-TKI)-Wirkstoffe für DTC pro Patienten
- Alter bei Einverständniserklärung
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)
- Raucherstatus
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Histologie

- Zeit bis zur Randomisierung seit der ersten histologischen / zytologischen Diagnose von DTC
- Metastasierende Krankheit
- Nachweisbare Erkrankung beim Screening (bewertet durch Prüfarzt)
- Nachweisbare Erkrankung beim Screening (bewertet durch ein unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde [BIRC])
- Anzahl der Zielläsionen beim Screening (bewertet durch BIRC)
- Anzahl der anatomischen Nicht-Ziel-Lokalisationen beim Screening (bewertet durch BIRC)
- Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
- Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)
- Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
- Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
- Lokalisationen der Grunderkrankung bei der Tumorbeurteilung (bewertet durch BIRC)

### **Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie COSMIC-311 (XL184-311) erhoben:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Objektive Ansprechrate (ORR)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- Sicherheit und Verträglichkeit:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen
- Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen
- Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen
- Zeit bis zum ersten UE nach Systemorgan-Klasse (SOC) und bevorzugter Begriff (PT)
- Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT
- Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, nach SOC und PT
- Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse:
  - Zu überwachende Ereignisse
  - UE von besonderem klinischem Interesse
- Zeit bis zum ersten SUE von besonderem Interesse:
  - Zu überwachende Ereignisse
  - UE von besonderem klinischem Interesse
- Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) von besonderem Interesse:
  - Zu überwachende Ereignisse
  - UE von besonderem klinischem Interesse

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH patientenrelevante Endpunkte dar und können für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen werden.

Eine Begründung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte ist nachfolgend im Einzelnen beschrieben.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

Das Gesamtüberleben beschreibt die Überlebensdauer der Patienten. Eine palliative Krebstherapie sollte immer auf die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten abzielen (Peppercorn et al. 2011). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur 2008). Das Gesamtüberleben wird häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (Pazdur 2008). Der positive Aspekt dieses Endpunkts ist die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJV 2019).

In der Studie COSMIC-311 (XL184-311) war Gesamtüberleben als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache definiert. Die finale Analyse war zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS (nach 193 PFS Ereignissen) geplant. Eine Zwischenanalyse sollte zum Zeitpunkt der primären Analyse der ORR erfolgen, sofern die Null-Hypothese für ORR abgelehnt würde. Es erfolgten zwei Auswertungen zu den Datenschnitten 19.08.2020 und 08.02.2021. Zur Analyse wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als unabhängige Variable. Die Stratifizierungsfaktoren waren vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre). Zur Schätzung der medianen Dauer wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse wurden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Zählung für den Erhalt einer nachfolgenden Krebstherapie in der Intention to treat (ITT)-Population analysiert wurde. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Progressionsfreies Überleben (PFS) wird neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2013, 2020).

Der Endpunkt PFS wird im G-BA kontrovers diskutiert. Ipsen sieht diesen Endpunkt insbesondere im DTC als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, da Patienten mit DTC in der Regel eine gute Prognose haben, eine Progression aber das verbleibende Gesamtüberleben für den Patienten sichtlich limitiert.

Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (Herschbach et al. 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses.

In der Studie COSMIC-311 (XL184-311) wurde der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression, bewertet anhand der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1), oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Die Progression wurde mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) durch das unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (blinded independent radiology committee, BIRC) und durch die Prüfärzte beurteilt. Die primäre Analyse des PFS war ereignisgesteuert und sollte durchgeführt werden, nachdem mindestens 193 Ereignisse beobachtet worden waren. Eine einzige Zwischenanalyse des PFS (bei allen randomisierten Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts, ITT-Population) war zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse geplant (Datenschnitt vom 19.08.2020). Des Weiteren wurden Sensitivitäts- und supportive Analysen 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, mit der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable und stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre). Die Ergebnisse der Zwischenanalyse (Datenschnitt 19.08.2020) wurden vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüft. Aufgrund der signifikanten Verbesserung des PFS bei der Zwischenanalyse empfahl das IDMC, die Rekrutierung zu stoppen und die Studie zu entblinden. Vor der Entblindung der Studie im April 2021 erfolgte nach Abschluss der Patientenrekrutierung eine Auswertung mit dem Datenschnitt 08.02.2021. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

### ***Objektive Ansprechrate (ORR)***

Zusätzlich zu PFS wurde die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) als primärer Endpunkt in der Studie COSMIC-311 (XL184-311) analysiert. Auch die ORR sieht Ipsen als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt.

Die objektive Ansprechrate ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Das Tumorsprechen und die Tumorstabilisierung stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Besonders, wenn lebenswichtige Organe durch den Tumor betroffen sind, ist eine unmittelbare Kontrolle der Progression wichtig. Daher sehen viele Patienten und Ärzte sowohl eine schnelle und effektive Tumorkontrolle als auch das Verzögern der Tumorphysion als vorteilhaft (Zhuang et al. 2009).

Laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sollte die objektive Ansprechrate nach internationalen Standards definiert werden (z. B. RECIST-, Volumetric RECIST- oder World Health Organization [WHO]-Kriterien) (EMA 2020).

In der Studie COSMIC-311 (XL184-311) wurde die objektive Ansprechrate wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen (BOR) eines bestätigten vollständigen Ansprechens (CR) oder eines bestätigten partiellen Ansprechens (PR) gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC. Die Bestätigung muss mindestens 28 Tage nach dem Ansprechen von CR oder PR erfolgt sein. Um eine frühere Bewertung der ORR zu ermöglichen, wurde in dieser Studie ein „Studie innerhalb einer Studie“-Design („trial within a trial Design“) verwendet. Die primäre Analyse der ORR wurde auf die ersten 100 randomisierten Patienten (OITT [Objektive Ansprechrate-Intention to treat]-Population) beschränkt. Der Datenschnitt für die vordefinierte primäre Endpunktanalyse der ORR in der OITT-Population erfolgte zum 19.08.2020, 6 Monate nach dem letzten Patienten, der in die OITT-Population eingeschlossen wurde. Des Weiteren wurden supportive Analysen in der ITT Population zu den Datenschnitten 19.08.2020 und 08.02.2021 durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch BIRC. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

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

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

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

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

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***European Quality of Life 5 Dimensions-5 level questionnaire (EQ-5D-5L) und Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)***

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument

(Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-5L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS).

Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung ist die EQ-5D VAS ein patientenrelevanter Endpunkt. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erkennt diesen Endpunkt als patientenrelevant an. Der G-BA folgt dieser Einschätzung in seinen Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen und erkennt Symptomatik und Lebensqualität ebenfalls als patientenrelevante Endpunkte an (G-BA 2020). Dies steht auch vor dem Hintergrund, dass gemäß AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt darstellt (BMJV 2019).

In der Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist der Fragebogen EQ-5D-5L und die EQ-5D VAS als zusätzlicher Endpunkt präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wird im Folgenden die EQ-5D VAS betrachtet. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen, der Mittelwert und die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden zu jedem Messzeitpunkt analysiert. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im Studienprotokoll entsprechend den Schwellenwerten in der Literatur als eine Verringerung oder Verbesserung um 7 Punkte der EQ-5D VAS gewählt (Pickard et al. 2007). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, während niedrigere Punktzahlen einen Rückgang bedeuten. Die Auswertung erfolgt zum Datenschnitt 19.08.2020. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

### **Verträglichkeit**

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2022). Unerwünschte Ereignisse sollten im Rahmen einer Studie generell erfasst werden (EMA 1998). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt und zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (IQWiG 2022). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse der Studie COSMIC-311 (XL184-311) neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und zum Datenschnitt 19.08.2020 und 08.02.2021 analysiert:

1. Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)
2. Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE). Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - Führt zum Tod
  - War unmittelbar lebensbedrohlich
  - Führt zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung
  - Führt zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen durchzuführen
  - War eine angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt
  - War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinischer Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe benötigte, um die oben genannten Folgen zu verhindern
3. Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ )
4. Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen
5. Zeit bis zum ersten UE, SUE und schwerem UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) von besonderem Interesse:
  - Zu überwachende Ereignisse:
    - Gastrointestinale Perforation
    - Fistel
    - Abszess
    - Intra-abdominal- oder Beckenabszess
    - Blutung ( $\geq$  Grad 3)
    - Arterielle thromboembolische Ereignisse
    - Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse
    - Wundkomplikation

- Hypertonie
  - Osteonekrose
  - Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom
  - Proteinurie
  - Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
  - Diarrhö
  - QT Verlängerung
- UE von besonderem klinischem Interesse:
- Hepatotoxische UE
  - Nierenversagen
  - Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])

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

UE, SUE, schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und UE, die zum Therapieabbruch führen, wurden ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. Deswegen werden sekundäre bösartige Neubildungen nicht dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind in Tabelle G-A aufgeführt.

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

SOC	PT
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Krebsschmerzen Progression einer Erkrankung Progression einer bösartigen Neubildung Metastasen im Zentralnervensystem Schilddrüsenkrebs Tumor-bedingtes Fieber Tumorschmerzen Tumorthrombose
PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA	

### Operationalisierungen der Endpunkte

Zu den patientenrelevanten Endpunkten (mit Ausnahme von ORR und EQ-5D VAS) werden die im Studienbericht beschriebenen Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Außerdem wird, sofern berechenbar, die mediane Überlebensdauer je Behandlungsarm dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) unter Angabe des statistischen Cox Proportional Hazard Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Zum Endpunkt EQ-5D VAS wird für die Änderung der Lebensqualität ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Cabozantinib minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD) und alles mit dem Korrekturfaktor  $f = 1 - [3/(4 \times (N_{\text{Cabozantinib}} + N_{\text{Komparator}} - 2) - 1)]$  multipliziert.

Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (Standardisierte mittlere Differenzen, SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2022).

Außerdem wurden für den Endpunkt EQ-5D VAS statt der präspezifizierten Analysen alternative Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung mit einem Schwellenwert von 15 % des Skalenwerts, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 6.1“ des IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG 2022).

Für den dichotomen Endpunkt objektive Ansprechrate werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests berichtet.

Für die Hauptanalysen werden adjustierte Schätzer verwendet, für Subgruppenanalysen werden nicht-adjustierte Schätzer herangezogen.

#### G.1.1.3 Sensitivitätsanalysen

*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.*

Im Studienbericht der Studie COSMIC-311 (XL1184-311) werden umfangreiche Sensitivitätsanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten dargestellt.

### **Zusatzanalysen und Sensitivitätsanalysen zu Verträglichkeit**

Für die Nutzenbewertung wurden post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten UE) ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, für den Datenschnitt 19.08.2020 und 08.02.2021 durchgeführt.

#### **G.1.1.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 6.1, 9.3.9) erwähnt (IQWiG 2022), sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet. Dies betrifft insbesondere den Fall post-hoc gebildeter Subgruppen. Zum einen ist es methodisch nicht korrekt, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zum anderen können dadurch Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen entstehen, die einen in Wahrheit vorliegenden statistisch signifikanten Effekt aufgrund hoher Varianz verdecken können. Außerdem steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Hier werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Faktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest durchgeführt, wann immer möglich auf Basis der individuellen Patientendaten. Falls der p-Wert des Interaktionstests  $< 0,05$  ist, wird ein möglicher Zusammenhang von Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Dann werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Wenn bei binären Daten auch bereits in der Hauptanalyse weniger als 10 Ereignisse eingetreten sind, werden für den entsprechenden Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Wenn eine Subgruppe in einem Arm weniger als 10 Personen umfasst, werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate (ORR), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit werden im Rahmen des Dossiers Subgruppenanalysen zu den in Tabelle G-B dargestellten Faktoren durchgeführt. In der Studie COSMIC-311 (XL184-311) waren für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR)

die meisten der in Tabelle G-B dargestellten Merkmale präspezifiziert. Beim Merkmal geographische Region war die Variante geographische Region 3 im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert, im Studienbericht dargestellt wurde jedoch die Variante geographische Region 2. Im vorliegenden Dossier werden aufgrund zu geringer Besetzungszahlen der einzelnen Subgruppenausprägungen die Ergebnisse entsprechend der geographischen Region 1 dargestellt. Die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit 1 war im SAP präspezifiziert, im vorliegenden Dossier werden jedoch aufgrund zu geringer Besetzungszahlen der einzelnen Subgruppenausprägungen die Ergebnisse entsprechend der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit 2 dargestellt. Das Merkmal vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib gemäß IxRS war ein Stratifizierungsmerkmal in der Studie, als präspezifizierte Subgruppe wurde im Studienbericht jedoch vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib gemäß CRF dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden beide Subgruppen dargestellt. Das Merkmal Histologie wurde im SAP mit den Ausprägungen „papillär“ und „follikulär“ präspezifiziert. Da jedoch ein Patient beide Histologien aufweisen kann, wurden im Dossier die Subgruppen Papilläre Histologie und Follikuläre Histologie, jeweils mit den Ausprägungen „ja“ und „nein“, untersucht. Die in Tabelle G-B genannten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle G-B: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren für die Studie COSMIC-311 (XL184-311) und durchgeführte Subgruppenanalysen

Subgruppenfaktoren	Subgruppen	Präspezifiziert für	Subgruppenanalysen durchgeführt
Alter	≤ 65 Jahre, > 65 Jahre	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Geschlecht	männlich, weiblich	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Ethnische Zugehörigkeit 1	asiatisch, schwarz oder afro-amerikanisch, weiß, weitere oder nicht bekannt	PFS, ORR, OS	Nein, da nicht für alle Ausprägungen mindestens 10 Patienten in die Gruppe eingeschlossen waren und in beiden Armen jeweils $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind ⇒ Verwendung des Subgruppenfaktors Ethnische Zugehörigkeit 2
Ethnische Zugehörigkeit 2	weiß, nicht-weiß (asiatisch, schwarz oder afro-amerikanisch, weitere oder nicht bekannt)	–	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Geographische Region 1	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa, Asien/ Rest der Welt	–	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind

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

Subgruppenfaktoren	Subgruppen	Präspezifiziert für	Subgruppenanalysen durchgeführt
Geographische Region 2	Asien, Vereinigte Staaten/Kanada, Europa, Rest der Welt	Im CSR dargestellt	Nein, da nicht für alle Ausprägungen mindestens 10 Patienten in die Gruppe eingeschlossen waren und in beiden Armen jeweils $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind ⇒ Verwendung des Subgruppenfaktors Geographische Region 1
Geographische Region 3	Asien, Vereinigte Staaten/Kanada/ Europa, Rest der Welt	PFS, ORR, OS (aber im CSR nicht dargestellt)	Nein, da nicht für alle Ausprägungen mindestens 10 Patienten in die Gruppe eingeschlossen waren und in beiden Armen jeweils $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind ⇒ Verwendung des Subgruppenfaktors Geographische Region 1
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	0, 1	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS)	ja, nein	–	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro Patient (CRF)	1, $\geq 2$	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Vorangegangene RAI-Therapie für DTC	ja, nein	PFS, ORR, OS	Nein, da nicht für alle Ausprägungen mindestens 10 Patienten in die Gruppe eingeschlossen waren und in beiden Armen jeweils $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind

Subgruppenfaktoren	Subgruppen	Präspezifiziert für	Subgruppenanalysen durchgeführt
Histologie	papillär, follikulär	PFS, ORR, OS	Nein, da ein Patient beide Histologien aufweisen kann und sich somit in der Summe mehr als 100 % ergeben können ⇒ Verwendung der Subgruppenfaktoren Papilläre Histologie und Follikuläre Histologie
Papilläre Histologie	ja, nein	–	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Follikuläre Histologie	ja, nein	–	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	ja, nein	PFS, ORR, OS	Ja, sofern für beide Ausprägungen in beiden Armen $n \geq 10$ Ereignisse aufgetreten sind
CRF: Case Report Form; CSR: Klinischer Studienbericht; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; ORR: Objektive Ansprechrate; RAI: Radiojod; VEGFR-TKI: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor - Tyrosinkinase-Inhibitor			

## G.2 Charakteristika der supportiv dargestellten Studie COSMIC-311 (XL184-311)

### G.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang G-1 zu hinterlegen.*

Tabelle G-1: Charakterisierung der supportiv dargestellten Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COSMIC-311 (XL184-311)	RCT; doppelblind; multizentrisch; placebo-kontrolliert; 2:1 Randomisierung; Cross-over für Patienten im Placebo Arm nach radiologi- scher Krankheits- progression (PD)	Patienten (ab 16 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem radiojod- refraktärem differenziertem Schilddrüsen- karzinom (DTC), die nach Behand- lung mit mindes- tens einem gegen VEGFR gerichteten Tyrosinkinase- Inhibitor (TKI) einen Progress er- litten haben	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1): Cabozantinib (n = 125) Placebo (n= 62)  Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2): Cabozantinib (n = 170) Placebo (n= 88)	<u>Screening Phase:</u> Qualifizierende Screening- Untersuchungen wurden innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. <u>Behandlungsphase:</u> Die Patienten, erhielten verblindet gemäß Randomisie- rung Cabozantinib (60 mg) oral einmal täglich vor dem Schlafen gehen im Cabozanti- nib-Arm oder ein Cabozanti- nib-ähnliches Placebo (60 mg) im Placebo-Arm. Zusätzlich wurde Best-Sup- portive-Care (BSC) für Patienten in beiden Behand- lungsarmen angeboten. Die Patienten setzten die verblin- dete Studienbehandlung so lange fort, wie sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatten, oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat, eine anschließende nicht protokollkonforme systemische Krebstherapie	Seit 02/2019  Die Studie wurde in 25 Ländern in Asien, Nordamerika, Europa und im Rest der Welt durchgeführt:  Hongkong, Republik Korea, Taiwan, Thai- land, Kanada, Ver- einigte Staaten von Amerika, Österreich, Belgien, Kroatien, Tschechische Repub- lik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Argen- tinien, Australien, Brasilien, Israel, Mexiko, Russland	<u>Primäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC. Die Bestätigung muss mindestens 28 Tage nach dem Ansprechen von CR oder PR erfolgt sein. Die primäre Analyse der ORR war auf die ersten 100 randomisierten Patienten (OITT- Population) beschränkt. Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Nicht definiert  <u>Weitere Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS) Dauer des objektiven Ansprechens (DoR) Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<p>erforderlich wurde oder andere Gründe für die Beendigung der Behandlung vorlagen.</p> <p>Die radiologische Beurteilung des Tumors wurde bis zu dem Zeitpunkt fortgesetzt, an dem der Prüfarzt eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 feststellte, die vom BIRC bestätigt wurde, oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem entschieden wurde, die Studienbehandlung endgültig zu beenden.</p> <p><u>Crossover-Phase:</u></p> <p>Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, durften auf Cabozantinib umgestellt werden, sobald eine radiologische Krankheitsprogression (PD) gemäß RECIST 1.1 vom Prüfarzt festgestellt und vom BIRC bestätigt wurde.</p> <p>Die Sicherheitsbeurteilungen und die radiologischen Tumorbeurteilungen wurden gemäß Protokoll fortgesetzt, obwohl die Scans nicht an das BIRC übermittelt wurden. Die</p>		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<p>Erhebung von Laborparametern und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht fortgesetzt.</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase:</u> Die Nachbeobachtung erfolgte 30 (+ 14) Tage nach der Entscheidung, die Studienbehandlung zu beenden. Die Patienten wurden alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 7 Tage) nach den Nachbeobachtungsbesuchen kontaktiert, um den Überlebensstatus zu beurteilen und den Erhalt von nicht protokollkonformer Krebstherapie sowie den anschließenden Progressionsstatus zu dokumentieren. Dies wurde so lange fortgesetzt, bis der Patient verstarb oder der Sponsor beschloss, die Erhebung dieser Daten im Rahmen der Studie einzustellen.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 19.08.2020 (CCO1) (Primäre ORR-Analyse bei den ersten 100 randomisierten Patienten [OITT-Population]; Zwischenanalyse des PFS bei</p>		

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum	Primärer Endpunkt;
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	(Zahl der randomisierten Patienten)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	der Durchführung	patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				allen randomisierten Patienten in der ITT-Population) 2. Datenschnitt: 08.02.2021 (CCO2) (Supportive Analyse des PFS, der ORR und des OS)		
BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde; BSC: Best-Supportive-Care; CR: Vollständiges Ansprechen; DoR: Dauer des objektiven Ansprechens; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 level questionnaire; ITT: Intention to treat; mg: Milligramm; n: Anzahl mit dem entsprechenden Merkmal; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Fortschreiten einer Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor						

Tabelle G-2: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cabozantinib	Cabozantinib-ähnliches Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
COSMIC-311 (XL184-311)	Cabozantinib, oral 60 mg einmal täglich + Best-Supportive-Care (BSC)	Cabozantinib-ähnliches Placebo, oral 60 mg täglich + Best-Supportive-Care (BSC)	<p>Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung fand eine Screening-Phase statt. Keine bestimmten Vorbehandlungen erfolgten und keine Run-in-Phase fand statt.</p> <p><u>Dosisreduktionen für Cabozantinib:</u> Zwei Dosisreduzierungen in Abstufungen von 20 mg Cabozantinib waren zulässig, um eine Verschlechterung eines UE oder eine Toxizität zu behandeln oder zu verhindern.</p> <p><u>Dosisreduktionen für Cabozantinib-ähnliches Placebo</u> Zwei Dosisreduzierungen in Abstufungen von 20 mg Cabozantinib-ähnlichem Placebo waren zulässig, um eine Verschlechterung eines UE oder eine Toxizität zu behandeln oder zu verhindern.</p>
BSC: Best-Supportive-Care; mg: Milligramm; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle G-3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie / Merkmal	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)				Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)	
	ITT-Population N = 187		OITT-Population N = 100		ITT-Population N = 258	
	Cabozantinib + BSC N = 125	Placebo + BSC N = 62	Cabozantinib + BSC N = 67	Placebo + BSC N = 33	Cabozantinib + BSC N = 170	Placebo + BSC N = 88
<b>COSMIC-311 (XL184-311)</b>						
<u>Alter (in Jahren):</u> Median (Minimum-Maximum)	65,0 (32 – 85)	66,0 (37 – 81)	62,0 (32 – 82)	63,0 (47 – 81)	65,0 (31,0 – 85,0)	65,5 (37,0 – 83,0)
<u>Alter nach Kategorie (n (%))</u>						
16 bis ≤ 17 Jahre	0	0	0	0	0	0
≥ 18 Jahre	125 (100)	62 (100)	67 (100)	33 (100)	170 (100)	88 (100)
< 65 Jahre	62 (49,6)	29 (46,8)	35 (52,2)	17 (51,5)	83 (48,8)	42 (47,7)
≥ 65 Jahre	63 (50,4)	33 (53,2)	32 (47,8)	16 (48,5)	87 (51,2)	46 (52,3)
65 bis < 75 Jahre	48 (38,4)	23 (37,1)	26 (38,8)	13 (39,4)	67 (39,4)	32 (36,4)
75 bis < 85 Jahre	14 (11,2)	10 (16,1)	6 (9,0)	3 (9,1)	19 (11,2)	14 (15,9)
≥ 85 Jahre	1 (0,8)	0	0	0	1 (0,6)	0
<u>Geschlecht (n (%))<sup>a</sup></u>						
Männlich	57 (45,6)	28 (45,2)	32 (47,8)	12 (36,4)	83 (48,8)	39 (44,3)
Weiblich	68 (54,4)	34 (54,8)	35 (52,2)	21 (63,6)	87 (51,2)	49 (55,7)
<u>Ethnische Zugehörigkeit (n (%))<sup>b</sup></u>						
Asiatisch	20 (16,0)	14 (22,6)	10 (14,9)	9 (27,3)	29 (17,1)	20 (22,7)
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (0,8)	2 (3,2)	1 (1,5)	1 (3,0)	2 (1,2)	2 (2,3)
Weiß	90 (72,0)	41 (66,1)	47 (70,1)	20 (60,6)	121 (71,2)	59 (67,0)
Weitere oder nicht bekannt	14 (11,2)	5 (8,1)	9 (13,4)	3 (9,1)	18 (10,6)	7 (8,0)
<u>Ethnizität (n (%))</u>						
Hispanisch oder lateinamerikanisch	21 (16,8)	6 (9,7)	12 (17,9)	2 (6,1)	30 (17,6)	11 (12,5)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	95 (76,0)	53 (85,5)	51 (76,1)	29 (87,9)	129 (75,9)	74 (84,1)
Nicht berichtet	9 (7,2)	3 (4,8)	4 (6,0)	2 (6,1)	10 (5,9)	3 (3,4)

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

Studie / Merkmal	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)				Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)	
	ITT-Population N= 187		OITT-Population N=100		ITT-Population N= 258	
	Cabozantinib + BSC N = 125	Placebo + BSC N = 62	Cabozantinib + BSC N = 67	Placebo + BSC N = 33	Cabozantinib + BSC N = 170	Placebo + BSC N = 88
Fehlend	0	0	0	0	1 (0,6)	0
<u>Geographische Region (n (%))</u>						
Asien	16 (12,8)	13 (21,0)	6 (9,0)	8 (24,2)	24 (14,1)	19 (21,6)
Vereinigte Staaten/ Kanada	13 (10,4)	9 (14,5)	8 (11,9)	6 (18,2)	15 (8,8)	12 (13,6)
Europa	65 (52,0)	32 (51,6)	35 (52,2)	14 (42,4)	82 (48,2)	39 (44,3)
Rest der Welt	31 (24,8)	8 (12,9)	18 (26,9)	5 (15,2)	49 (28,8)	18 (20,5)
<u>Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS) (n (%))</u>	79 (63,2)	39 (62,9)	41 (61,2)	21 (63,6)	109 (64,1)	55 (62,5)
<u>Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF) (n (%))</u>	79 (63,2)	39 (62,9)	41 (61,2)	21 (63,6)	108 (63,5)	55 (62,5)
<u>Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (n (%))</u>	77 (61,6)	35 (56,5) <sup>c</sup>	45 (67,2)	20 (60,6)	101 (59,4)	54 (61,4)
<u>Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (n (%))</u>	31 (24,8)	13 (21,0)	19 (28,4)	8 (24,2)	40 (23,5)	21 (23,9)
<u>Vorangegangene RAI-Therapie für DTC (n (%))</u>	113 (90,4) <sup>d</sup>	61 (98,4) <sup>d</sup>	60 (89,6)	33 (100)	165 (97,1)	87 (98,9)
<u>Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI-Wirkstoffe für DTC pro Patienten (n (%))</u>						
0	0	1 (1,6) <sup>e</sup>	0	0	1 (0,6) <sup>e</sup>	0
1	91 (72,8)	47 (75,8)	46 (68,7)	24 (72,7)	126 (74,1)	65 (73,9)
≥ 2	34 (27,2)	14 (22,6)	21 (31,3)	9 (27,3)	43 (25,3)	23 (26,1)
<u>Alter bei Einverständniserklärung (n (%))</u>						
≤ 65 Jahre	63 (50,4)	30 (48,4)	35 (52,2)	17 (51,5)	86 (50,6)	44 (50,0)
> 65 Jahre	62 (49,6)	32 (51,6)	32 (47,8)	16 (48,5)	84 (49,4)	44 (50,0)

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

Studie / Merkmal	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)				Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)	
	ITT-Population N= 187		OITT-Population N=100		ITT-Population N= 258	
	Cabozantinib + BSC N = 125	Placebo + BSC N = 62	Cabozantinib + BSC N = 67	Placebo + BSC N = 33	Cabozantinib + BSC N = 170	Placebo + BSC N = 88
<u>ECOG PS (n (%))</u>						
0	59 (47,2)	30 (48,4)	33 (49,3)	17 (51,5)	74 (43,5)	43 (48,9)
1	66 (52,8)	32 (51,6)	34 (50,7)	16 (48,5)	95 (55,9)	45 (51,1)
2	0	0	0	0	1 (0,6) <sup>f</sup>	0
<u>Raucherstatus (n (%))</u>						
Raucher	2 (1,6)	2 (3,2)	0	0	2 (1,2)	5 (5,7)
Ehemaliger Raucher	40 (32,0)	19 (30,6)	24 (35,8)	9 (27,3)	62 (36,5)	28 (31,8)
Nichtraucher	83 (66,4)	41 (66,1)	43 (64,2)	24 (72,7)	106 (62,4)	55 (62,5)
<u>Gewicht (kg)</u>						
n	125	61	67	32	170	87
Median	69,50	64,80	69,80	68,15	69,65	67,00
(Minimum-Maximum)	(40,3 – 117,0)	(43,0 – 135,5)	(44,0 – 117,0)	(43,6 – 135,5)	(40,3 – 117,0)	(37,9 – 135,5)
<u>BMI (kg/m<sup>2</sup>)<sup>g</sup></u>						
n	125	60	67	32	170	86
Median	24,94	23,69	26,51	24,96	24,89	23,95
(Minimum-Maximum)	(15,5 – 43,5)	(17,3 – 46,3)	(15,5 – 43,5)	(17,7 – 46,3)	(15,5 – 43,5)	(17,3 – 46,3)
<u>Histologie (n (%))<sup>hi</sup></u>						
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	67 (53,6)	35 (56,5)	39 (58,2)	20 (60,6)	96 (56,5)	54 (61,4)
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	62 (49,6)	28 (45,2)	30 (44,8)	13 (39,4)	78 (45,9)	35 (39,8)
<u>Zeit bis zur Randomisierung seit der ersten histologischen/ zytologischen Diagnose von DTC (Jahre)</u>						
n	125	61	67	32	170	87
Median	7,63	8,08	7,83	6,20	7,59	8,37
(Minimum-Maximum)	(0,1 – 33,0)	(1,0 – 29,5)	(2,0 – 26,8)	(1,0 – 29,5)	(0,1 – 33,0)	(1,0 – 29,5)

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

Studie / Merkmal	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)				Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)	
	ITT-Population N= 187		OITT-Population N=100		ITT-Population N= 258	
	Cabozantinib + BSC N = 125	Placebo + BSC N = 62	Cabozantinib + BSC N = 67	Placebo + BSC N = 33	Cabozantinib + BSC N = 170	Placebo + BSC N = 88
<u>Metastasierende Krankheit (n (%))</u>	117 (93,6)	60 (96,8)	63 (94,0)	32 (97,0)	159 (93,5)	82 (93,2)
<u>Nachweisbare Erkrankung beim Screening (bewertet durch Prüfarzt) (n (%))</u>	125 (100)	62 (100)	67 (100)	33 (100)	170 (100)	88 (100)
<u>Nachweisbare Erkrankung beim Screening (bewertet durch BIRC) (n (%))</u>	119 (95,2)	60 (96,8)	62 (92,5)	31 (93,9)	162 (95,3)	85 (96,6)
<u>Lokalisationen der Grunderkrankung bei der Tumorbeurteilung (bewertet durch BIRC) (n (%))</u>						
Knochen	40 (32,0)	14 (22,6)	20 (29,9)	10 (30,3)	51 (30,0)	21 (23,9)
Wichtige viszerale Lokalisationen	92 (73,6)	43 (69,4)	51 (76,1)	25 (75,8)	129 (75,9)	64 (72,7)
Lunge	86 (68,8)	41 (66,1)	48 (71,6)	24 (72,7)	121 (71,2)	61 (69,3)
Leber	20 (16,0)	8 (12,9)	11 (16,4)	7 (21,2)	25 (14,7)	9 (10,2)
Alle anderen Lokalisationen <sup>j</sup>	94 (75,2)	52 (83,9)	52 (77,6)	26 (78,8)	127 (74,7)	70 (79,5)
Lymphknoten <sup>k</sup>	80 (64,0)	46 (74,2)	46 (68,7)	21 (63,6)	106 (62,4)	59 (67,0)
Pleurahöhle	17 (13,6)	17 (27,4)	5 (7,5)	9 (27,3)	23 (13,5)	19 (21,6)
<u>Anzahl der Zielläsionen beim Screening (bewertet durch BIRC) (n (%))</u>						
1	68 (54,4)	30 (48,4)	37 (55,2)	20 (60,6)	90 (52,9)	43 (48,9)
2	34 (27,2)	22 (35,5)	16 (23,9)	4 (12,1)	52 (30,6)	30 (34,1)
≥ 3	17 (13,6)	8 (12,9)	9 (13,4)	7 (21,2)	20 (11,8)	12 (13,6)
Fehlend/ Daten nicht verfügbar	6 (4,8)	2 (3,2)	5 (7,5)	2 (6,1)	8 (4,7)	3 (3,4)
<u>Anzahl der anatomischen Nicht-Ziel- Lokalisationen beim Screening (bewertet durch BIRC) (n (%))</u>						
1	41 (32,8)	22 (35,5)	23 (34,3)	10 (30,3)	66 (38,8)	34 (38,6)

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

Studie / Merkmal	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)				Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)	
	ITT-Population N = 187		OITT-Population N = 100		ITT-Population N = 258	
	Cabozantinib + BSC N = 125	Placebo + BSC N = 62	Cabozantinib + BSC N = 67	Placebo + BSC N = 33	Cabozantinib + BSC N = 170	Placebo + BSC N = 88
2	35 (28,0)	11 (17,7)	25 (37,3)	6 (18,2)	46 (27,1)	16 (18,2)
≥ 3	25 (20,0)	17 (27,4)	13 (19,4)	13 (39,4)	30 (17,6)	20 (22,7)
Fehlend/ Daten nicht verfügbar	24 (19,2)	12 (19,4)	6 (9,0)	4 (12,1)	28 (16,5)	18 (20,5)
<u>Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (n (%))</u>	62 (49,6)	24 (38,7)	35 (52,2)	14 (42,4)	85 (50,0)	30 (34,1)
<u>Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt) (n (%))</u>	96 (76,8)	52 (83,9)	50 (74,6)	28 (84,8)	135 (79,4)	73 (83,0)
<u>Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (n (%))</u>	27 (21,6)	6 (9,7)	15 (22,4)	4 (12,1)	35 (20,6)	11 (12,5)
<u>Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (n (%))</u>	88 (70,4)	49 (79,0)	46 (68,7)	26 (78,8)	125 (73,5)	67 (76,1)
<p>a: Bei einem Patienten im Placebo-Arm wurde die Angabe des Geschlechts nach dem Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) zu weiblich verändert. Dies betrifft nur die Angaben zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1).</p> <p>b: Für jeden Patienten konnte mehr als eine Kategorie angegeben werden. Patienten, die nach eigenen Angaben mehr als eine ethnische Zugehörigkeit haben, werden unter „Mehrere“ zusammengefasst.</p> <p>c: Subject 4407-3247 erhielt zuvor Sorafenib, wurde im Datensatz jedoch in der Kategorie „Nein“ berücksichtigt. Deshalb wurde Subject 4407-3247 in keiner Subpopulation berücksichtigt.</p> <p>d: In der ITT-Population wurde für 8 Patienten im Cabozantinib-Arm und für 1 Patienten im Placebo-Arm die vorherige RAI-Therapie erst nach dem Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) erfasst.</p> <p>e: Ein Patient im Cabozantinib-Arm erfüllte das Zulassungskriterium für eine frühere Krebstherapie, wurde aber kurz vor Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2) randomisiert und hatte noch keine Informationen über frühere Krebsbehandlungen in der klinischen Datenbank gespeichert.</p> <p>f: Ein Patient im Cabozantinib-Arm hatte vor der Behandlung in Woche 1 Tag 1 einen ECOG PS von 2, der als Ausgangswert gemäß dem SAP angesehen wurde. Der Patient hatte jedoch beim Screening einen ECOG PS von 1.</p> <p>g: BMI ist definiert als Gewicht (kg)/[Größe (m)]<sup>2</sup>.</p> <p>h: Patienten können zu mehr als einer Kategorie gezählt werden.</p>						

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

Studie / Merkmal	Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)				Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)	
	ITT-Population N = 187		OITT-Population N = 100		ITT-Population N = 258	
	Cabozantinib + BSC N = 125	Placebo + BSC N = 62	Cabozantinib + BSC N = 67	Placebo + BSC N = 33	Cabozantinib + BSC N = 170	Placebo + BSC N = 88
<p>i: Fünf Patienten (4 Patienten im Cabozantinib-Arm und 1 Patient im Placebo-Arm) in der ITT-Population wiesen sowohl papilläre als auch follikuläre histologische Subtypen auf.</p> <p>j: Alle anderen dargestellten Lokalisationen sind diejenigen mit einer Inzidenz von <math>\geq 25\%</math> in beiden Armen.</p> <p>k: Lymphknoten werden als ein Organ betrachtet und nur einmal gezählt.</p> <p>BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde; BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best Supportive Care; CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; ECOG PS: Eastern Co-operative Oncology Group performance status; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; kg: Kilogramm; m: Meter; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Merkmal; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; RAI: Radiojod; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor</p>						

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

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

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) wird supportiv dargestellt. COSMIC-311 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, die international an 161 Studienzentren in 25 Ländern durchgeführt wurde. Es wurden 258 erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) untersucht, die nach Behandlung mit mindestens einem gegen VEGFR gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) einen Progress erlitten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 auf eine Behandlung mit Cabozantinib oder ein Cabozantinib-ähnliches Placebo randomisiert. Dabei erfolgte die Randomisierung bei Studieneintritt stratifiziert nach Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$  Jahre bzw.  $> 65$  Jahre) und nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja bzw. nein) nach IxRS. Best-Supportive-Care (BSC) wurde für Patienten in beiden Behandlungsarmen angeboten. Dies schloss eine nicht protokollkonforme Krebstherapie aus.

Insgesamt wurden 258 Patienten bis zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) randomisiert. 170 Patienten wurden der Behandlungsgruppe (Cabozantinib-Arm) und 88 der Kontrollgruppe (Placebo-Arm) zugeordnet (ITT-Population). In dieser Studie entspricht die Sicherheitspopulation im Wesentlichen der ITT-Population. Bis zum ersten Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) wurden insgesamt 187 Patienten randomisiert, 125 Patienten in den Cabozantinib-Arm und 62 Patienten in den Placebo-Arm. Um eine frühere Bewertung der ORR zu ermöglichen, wurde in dieser Studie ein „Studie innerhalb einer Studie“-Design („trial within a trial Design“) verwendet. Die primäre Analyse der ORR wurde auf die ersten 100 Patienten beschränkt, die in die Studie randomisiert und als Objektive Ansprechraten-Intention to treat (OITT)-Population definiert wurden. Davon haben 67 Cabozantinib und 33 Placebo erhalten. Zusätzlich wurden die Patienten des ersten Datenschnitts vom 19.08.2020 (CCO1) zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 08.02.2021 (CCO2) als Primäranalyse (PAS)-Population ausgewertet, um somit eine längere Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten. Zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) haben insgesamt 72 Patienten der ITT-Population und 54 der OITT-Population die verblindete Studienbehandlung abgebrochen: 36 (29 %) Patienten im Cabozantinib-Arm und 36 (58 %) Patienten im Placebo-Arm in der ITT-Population und 30 (45 %) im Cabozantinib-

Arm und 24 (73 %) im Placebo-Arm in der OITT-Population. Der Hauptgrund für die Beendigung der verblindeten Therapie war sowohl im Cabozantinib-Arm (ITT: 11 %, OITT: 19 %), als auch im Placebo-Arm (ITT: 47 %, OITT: 58 %) eine radiologische Progression. Weitere Gründe für den Abbruch der verblindeten Studienbehandlung waren unerwünschte Ereignisse und klinische Verschlechterung. Der Abbruch der radiologischen Nachbeobachtung, welcher hauptsächlich durch den Tod verursacht wurde, lag in der Behandlungsgruppe bei 8,8 % (ITT) und 15 % (OITT). In der Kontrollgruppe lag er bei 16 % (ITT) und 15 % (OITT). Der Abbruch der Überlebensnachbeobachtung, ebenfalls am häufigsten durch den Tod verursacht, lag in der Behandlungsgruppe bei 18 % (ITT) und 25 % (OITT). In der Kontrollgruppe lag er bei 27 % (ITT) und 30 % (OITT). Zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) haben insgesamt 135 Patienten der ITT-Population und 119 der PAS-Population die verblindete Studienbehandlung abgebrochen: 74 (44 %) Patienten im Cabozantinib-Arm und 61 (69 %) Patienten im Placebo-Arm in der ITT-Population und 68 (54 %) im Cabozantinib-Arm und 51 (82 %) im Placebo-Arm in der PAS-Population. Der Hauptgrund für die Beendigung der verblindeten Therapie war sowohl im Cabozantinib-Arm (ITT: 19 %, PAS: 25 %), als auch im Placebo-Arm (ITT: 56 %, PAS: 69 %) ein Fortschreiten der Erkrankung oder ein Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC. Weitere Gründe für den Abbruch der verblindeten Studienbehandlung waren unerwünschte Ereignisse, klinische Verschlechterung, Wunsch des Patienten, unzureichender klinischer Nutzen, Lost-to-Follow-Up, Tod und Entscheidung des Sponsors.

Patienten, die in dem Placebo-Arm randomisiert wurden, durften auf Cabozantinib umgestellt werden, sobald eine radiologische Krankheitsprogression (PD) gemäß RECIST 1.1 vom Prüfarzt festgestellt und vom BIRC bestätigt wurde. Zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2) wurden insgesamt 19 (21,6%) Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, für einen Crossover zugelassen.

Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung fand eine Screening-Phase statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten im Cabozantinib-Arm verblindet 60 mg Cabozantinib, peroral, einmal täglich. Im Placebo-Arm erhielten die Patienten verblindet 60 mg Cabozantinib-ähnliches Placebo, peroral, einmal täglich. Zwei Dosisreduzierungen in Abstufungen von 20 mg Cabozantinib bzw. Cabozantinib-ähnliches Placebo waren zulässig, um eine Verschlechterung eines UE oder eine Toxizität zu behandeln oder zu verhindern. Die Teilnehmer setzten die verblindete Studienbehandlung so lange fort, wie sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatten, oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat, eine anschließende nicht protokollkonforme systemische Krebstherapie erforderlich wurde oder andere Gründe für die Beendigung der Behandlung vorlagen. Die radiologische Beurteilung des Tumors wurde bis zu dem Zeitpunkt fortgesetzt, an dem der Prüfarzt eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 feststellte, die vom BIRC bestätigt wurde, oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem entschieden wurde, die Studienbehandlung endgültig zu beenden. In der Crossover-Phase konnten Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, auf Cabozantinib umgestellt werden, sobald eine radiologische Krankheitsprogression (PD) gemäß RECIST 1.1 vom Prüfarzt festgestellt und vom BIRC bestätigt wurde. Der Prüfarzt konnte vom

medizinischen Monitoring des Sponsors (oder einer von ihm beauftragten Person) eine Bestätigung der von dem BIRC festgestellten radiologischen PD anfordern und die Verblindung dieser Patienten über das Interactive Response Technology (IRT)-System aufheben. Die Nachbeobachtung erfolgte 30 (+ 14) Tage nach der Entscheidung, die Studienbehandlung zu beenden. Die Patienten wurden alle 12 Wochen ( $\pm$  7 Tage) nach den Nachbeobachtungsbesuchen kontaktiert, um den Überlebensstatus zu beurteilen und den Erhalt von nicht protokollkonformer Krebstherapie sowie den anschließenden Progressionsstatus zu dokumentieren. Dies wurde so lange fortgesetzt, bis der Patient verstarb oder der Sponsor beschloss, die Erhebung dieser Daten im Rahmen der Studie einzustellen.

Als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechrate (ORR, beschränkt auf die ersten 100 randomisierten Patienten [OITT]) und das progressionsfreie Überleben (PFS) untersucht (bewertet durch BIRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1). An dieser Stelle wird noch einmal darauf hingewiesen, dass PFS für sich allein genommen als patienten-relevanter Endpunkt gesehen und nicht zur Validierung des Gesamtüberlebens herangezogen wird. In der Studie waren keine sekundären Zielkriterien definiert.

Weiterhin wurden das Gesamtüberleben (OS), die Dauer des objektiven Ansprechens (DoR), die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens, sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie untersucht.

Eine Zwischenanalyse des PFS bei allen randomisierten Patienten in der ITT-Population war zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse geplant. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse des PFS (Datenschnitt 19.08.2020 [CCO1]) wurden vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüft. Aufgrund der signifikanten Verbesserung des PFS empfahl das IDMC die Rekrutierung zu stoppen und die Studie zu entblinden. Die primäre Analyse des PFS war ereignisgesteuert und sollte durchgeführt werden, nachdem mindestens 193 Ereignisse beobachtet worden waren.

Die Studie wurde so konzipiert, dass sie sowohl für das PFS als auch für die ORR eine ausreichende Aussagekraft besitzt. Es wurde geschätzt, dass 100 Patienten ausreichen würden, um den multiplen primären Endpunkt ORR allein zu bewerten, und 300 Patienten benötigt würden, um den multiplen primären Endpunkt PFS zu bewerten. Um eine frühere Bewertung der ORR zu ermöglichen, wurde in dieser Studie ein „Studie innerhalb einer Studie“-Design („trial within a trial Design“) verwendet. Die primäre Analyse der ORR wurde auf die ersten 100 Patienten beschränkt, die in die Studie randomisiert und als OITT-Population definiert wurden. Der Datenschnitt für die vordefinierte primäre Endpunktanalyse der ORR in der OITT-Population erfolgte 6 Monate nach dem letzten Patienten, der in die OITT-Population eingeschlossen wurde.

Für die Endpunkte PFS, ORR, OS und unerwünschten Ereignissen (UE) werden Daten für die Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) und 08.02.2021 (CCO2) berichtet; für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) Daten für den Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1), da der Endpunkt danach nicht mehr erhoben wurde.

Gemäß den vorliegenden Daten und den zu bestimmenden Zielgrößen, wurden die Methoden der statistischen Analysen adäquat gewählt. Die Analyse der primären Zielgröße, objektive Ansprechrate wurden durch das Odds-Ratio berechnet. Die Berechnung des progressionsfreien Überlebens erfolgte mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio. Die weitere primäre Zielgröße wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Außerdem wurde eine Analyse unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode zur Anpassung an Stratifikationsfaktoren (Alter bei Einverständniserklärung [ $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre], vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib [ja vs. nein]) nach IxRS durchgeführt.

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden nach den folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, ECOG PS, vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF), vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF), vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF), Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI-Wirkstoffe für DTC pro Patienten, vorangegangene RAI-Therapie für DTC, Histologie, Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt), wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt), Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt) und Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt).

Die Interventions- und die Vergleichsgruppe waren vergleichbar bezüglich der Patientencharakteristika. Zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2) betrug das mediane Alter der Patienten im Cabozantinib-Arm 65,0 Jahre und im Placebo-Arm 65,5 Jahre. Im Cabozantinib-Arm waren 51 % der Patienten weiblich und im Placebo-Arm 56 %. Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit waren beide Gruppen ähnlich. Am häufigsten wurden weiße Patienten in die Studie eingeschlossen (71 % im Cabozantinib-Arm und 67 % im Placebo-Arm). 97 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und 99 % im Placebo-Arm hatten eine vorangegangene RAI-Therapie erhalten. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie COSMIC-311 (XL184-311) auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

## G.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang G-2. 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 G-2.*

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COSMIC-311 (XL184-311)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie COSMIC-311 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib + BSC und Placebo + BSC. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$  Jahre bzw.  $> 65$  Jahre) und nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja bzw. nein) im Verhältnis 2 : 1 zu Cabozantinib + BSC oder Placebo + BSC. Die Studienzentren verwendeten hierfür ein interaktives Sprach-/Web-basiertes Dialogsystem. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine zufällige und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Es wurde ein doppelblindes Studiendesign gewählt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für die Studie COSMIC-311 wird aufgrund der genannten Aspekte insgesamt als niedrig bewertet.

### G.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 G-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS	ORR	EQ-5D VAS	UE
COSMIC-311 (XL184-311)	ja	ja	ja	ja	ja

EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis

### G.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt G.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4). 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.

### G.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle G-6: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
COSMIC-311 (XL184-311)	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Zensiert wurden alle Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt des Datenschnittes (19.08.2020 [CCO1] bzw. 08.02.2021 [CCO2]) noch gelebt haben. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, aber dauerhaft aus der Nachbeobachtung ausgeschlossen waren (<i>lost to follow-up</i>), wurde die Dauer des OS an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zum letzten Mal am Leben war. Diejenigen, die ihre Zustimmung zur Überlebensnachbeobachtung zurückzogen und noch am Leben waren, wurden an dem Tag zensiert, an dem die Person ihre Zustimmung zur Überlebensnachbeobachtung zurückzog, es sei denn, das Todesdatum konnte aus öffentlichen Aufzeichnungen ermittelt werden.</p> <p>Die Dauer des Gesamtüberlebens (OS) wurde anhand folgender Formel berechnet:  <math display="block">\text{OS (in Monaten)} = (\text{frühestes Datum des Todes oder der Zensierung} - \text{Datum der Randomisierung} + 1) / 30,4375.</math></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie COSMIC-311-Studie als weiterer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die finale Analyse war zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS (nach 193 PFS Ereignissen) geplant. Eine Zwischenanalyse sollte zum Zeitpunkt der primären Analyse der ORR (Datenschnitt 19.08.2020 [CCO1]) erfolgen, sofern die Null-Hypothese für ORR abgelehnt würde. Beides wurde in der Studie nicht erreicht. Es erfolgten zwei OS-Auswertungen, die erste zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) der primären ORR Analyse und die zweite zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2), der kurz vor der Entblinding der Studie im April 2021 nach Abschluss der Patientenrekrutierung erfolgte.</p> <p>Die Analysen zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) wurden anhand der ITT-Population und supportiv anhand der objektiven Ansprechrates (OITT)-Population bei den ersten 100 Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, durchgeführt. Die Analysen zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2) wurden anhand der ITT-Population und supportiv anhand der Primäranalyse-(PAS)-Population der Patienten des früheren Datenschnitts (19.08.2020 [CCO1]), durchgeführt. Dieses ermöglichte eine Auswertung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit.</p> <p>Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression für die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable geschätzt, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre).</p> <p>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 dargestellt.</p> <p>Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Abschnitt G.3.2 dargestellt.</p>
<p>CCO: Clinical Cutoff; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrates-Intention to treat;          ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäranalyse-Population;          PFS: Progressionsfreies Überleben; vs: versus</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang G-2. 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 G-2.*

Tabelle G-7: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COSMIC-311 (XL184-311)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für die Studie COSMIC-311 (XL184-311) als hoch eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Patienten im Placebo-Arm war ein Cross-Over nach radiologischer Krankheitsprogression erlaubt. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 08.02.2021 (CCO2) haben 40 (45,5 %) Patienten des Placebo-Arms zu einer Behandlung mit Cabozantinib gewechselt. In der Auswertung wurden diese Patienten im Placebo-Arm berücksichtigt und nicht zensiert. Dieser Aspekt führte möglicherweise zu einer Verzerrung zuungunsten der Prüfintervention. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

In Tabelle G-8 werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die COSMIC-311-Studie dargestellt.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven zur Analyse des Gesamtüberlebens dargestellt.

Tabelle G-8: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>					
17/125 (13,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/62 (22,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,27; 1,11]	p=0,0879
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>					
14/67 (20,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/33 (30,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,25; 1,28]	p=0,1648
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>					
37/170 (21,8 %)	19,35 [15,87; n. e.]	21/88 (23,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,45; 1,31]	p=0,3260
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>					
34/125 (27,2 %)	19,35 [15,87; n. e.]	20/62 (32,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,42; 1,28]	p=0,2774
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte <math>&lt; 1</math> einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäranalyse-Population; RCT: Randomized controlled trial; vs.: versus</p>					

Die Analysen für das Gesamtüberleben zeigen konsistent für alle Datenschnitte und Analysepopulationen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Cabozantinib-Arm und Placebo-Arm (siehe Tabelle G-8).

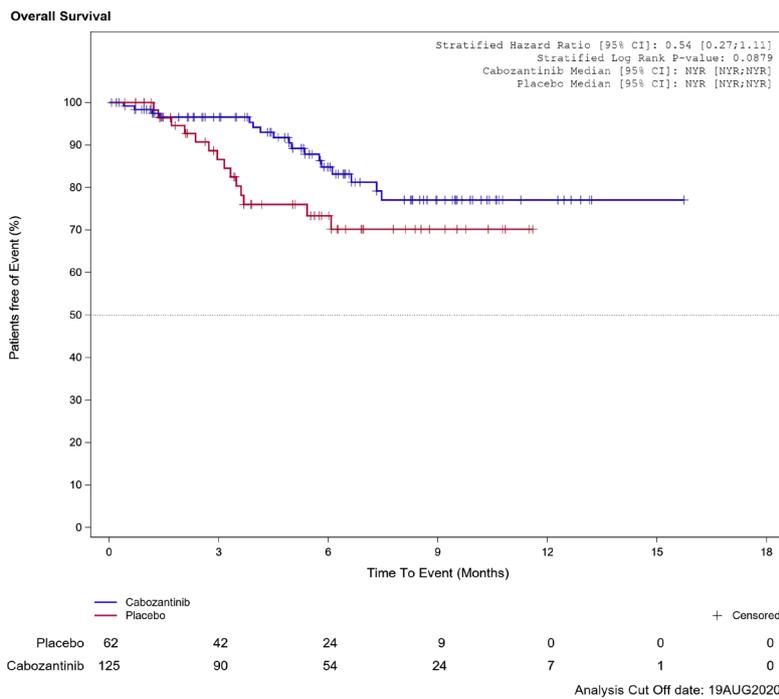


Abbildung G-1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

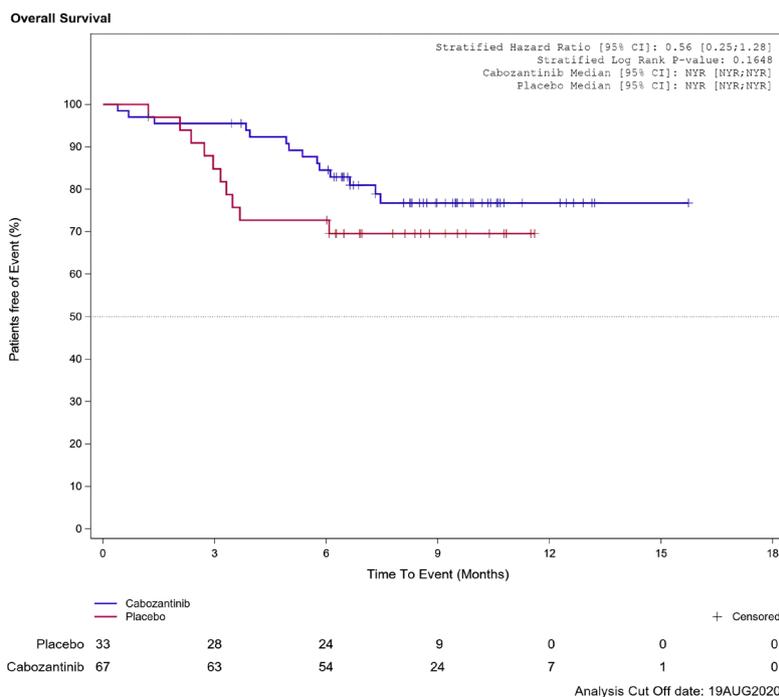


Abbildung G-2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

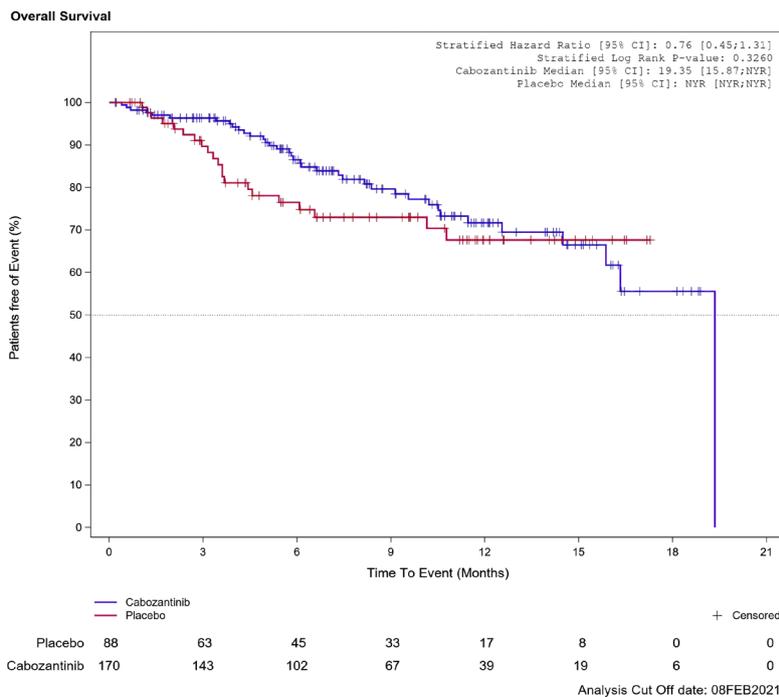


Abbildung G-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

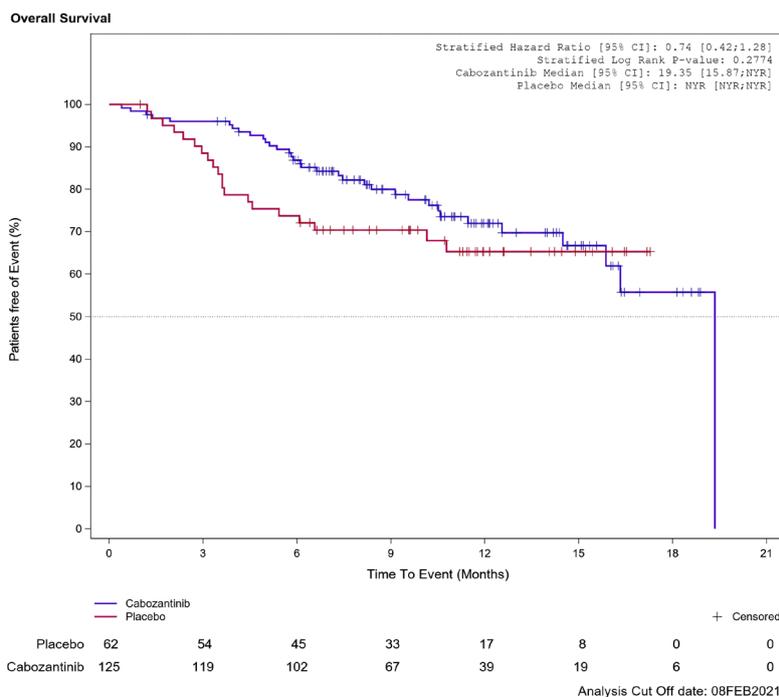


Abbildung G-4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*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.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt G.2.1.

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.

### **G.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT**

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

Tabelle G-9: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS)

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
COSMIC-311 (XL184-311)	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression, bewertet anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1, oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Die allgemeinen Zensierungsregeln werden im Folgenden beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die eine systemische Nicht-Protokoll-Anti-Krebs-Therapie (NPACT) oder lokale NPACT für die untersuchte Erkrankung, eine Nicht-Protokoll-Strahlentherapie für die untersuchte Erkrankung (außer Knochen) oder einen chirurgischen Eingriff zur Resektion von Tumorkläsionen erhielten, bevor ein Ereignis eintrat, wurden am Datum der letzten adäquaten Tumorbeurteilung am oder vor dem Datum des Beginns der nachfolgenden Therapie/Operation rechts zensiert. Wenn nach der Randomisierung keine derartige Tumorbeurteilung stattfand, wurde der Patient am Tag der Randomisierung rechts zensiert.</li> <li>• Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufgetreten war (und die auch nicht anderweitig zensiert wurden), wurden am Tag ihrer letzten Tumorbeurteilung nach der Randomisierung, die am oder vor dem Datenschnitts lag, rechts zensiert. Wenn es nach der Randomisierung keine solche Tumorbeurteilung gab, wurde der Patient am Tag der Randomisierung rechts zensiert.</li> <li>• Patienten, die zwei oder mehr adäquaten Tumorbeurteilungen verpassten, auf die ein Ereignis (Fortschreiten oder Tod) folgte, wurden am Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbeurteilung vor den fehlenden Bewertungen rechts zensiert. Wenn es nach der Randomisierung keine solche Tumorbeurteilung gab, wurde der Patient am Tag der Randomisierung rechts zensiert.</li> </ul> <p>Die Progression wurde in der COSMIC-311 Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) durch das unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (blinded independent radiology committee, BIRC) und durch die Prüfärzte beurteilt. Die RECIST-Kriterien wurden gemäß von der WHO entwickelten Kriterien definiert (Eisenhauer et al. 2009; Miller et al. 1981).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die primäre Analyse des PFS war ereignisgesteuert und sollte durchgeführt werden, nachdem mindestens 193 Ereignisse beobachtet worden waren. Eine einzige Zwischenanalyse des PFS (bei allen randomisierten Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts, ITT-Population) wurde zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse (Datenschnitt 19.08.2020 [CCO1]) durchgeführt, bei der 38 % der geplanten PFS-Ereignisse eingetreten waren. Aufgrund der signifikanten Verbesserung des PFS bei der Zwischenanalyse empfahl das Independent Data Monitoring Committee (IDMC), die Rekrutierung zu stoppen und die Studie zu entblinden. Vor der Entblindung der Studie im April 2021 erfolgte nach Abschluss der Patientenrekrutierung eine Auswertung mit dem Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2).</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts PFS wurde unter Verwendung eines stratifizierten Log Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt. Die Hazard Ratios wurden mittels Cox-Regression berechnet, mit der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable und stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre). Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse objektive Ansprechrate (ORR):</u></p> <p>Die objektive Ansprechrate (ORR) wurde als primärer Endpunkt in der Studie COSMIC-311 (XL184-311) analysiert. ORR wurde als der Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen (BOR) eines bestätigten vollständigen Ansprechens (CR) oder eines bestätigten partiellen Ansprechens (PR) gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC definiert. Die Bestätigung muss mindestens 28 Tage nach dem Ansprechen von CR oder PR erfolgt sein.</p> <p>Das vollständige Ansprechen (CR) ist gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 der vollständige Rückgang aller Läsionen, das Vorhandensein nicht-pathologischer Lymphknoten (<math>&lt; 10</math> mm short axis) und die Normalisierung des Tumormarker-Levels für Nicht-Zielläsionen (Eisenhauer et al. 2009).</p> <p>Unter dem partiellen Ansprechen (PR) versteht man eine mindestens 30 %ige Reduktion der Summe der einzelnen Tumordurchmesser der Zielläsionen im Vergleich zum Ausgangswert (Eisenhauer et al. 2009).</p> <p>Als bestes Ansprechen (BOR) eines Patienten versteht man gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 das beste Ansprechen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung. Dazu werden sowohl CR, PR, als auch das Erreichen einer stabilen Erkrankung (SD) und das Fortschreiten einer Erkrankung (PD) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfasst.</p> <p>Die Beurteilung der ORR erfolgte in der COSMIC-311 Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch BIRC.</p> <p>Um eine frühere Bewertung der ORR zu ermöglichen, wurde ein „Studie innerhalb einer Studie“-Design („trial within a trial Design“) verwendet. Die primäre Analyse der ORR wurde auf die ersten 100 randomisierten Patienten (OITT-Population) beschränkt. Der Datenschnitt für die vordefinierte primäre Endpunktanalyse der ORR in der OITT-Population erfolgte zum 19.08.2020 (CCO1), 6 Monate nach dem letzten Patienten, der in die OITT-Population eingeschlossen wurde.</p> <p>Für den Endpunkt ORR werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden das Odds Ratio, das relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Die Analyse der Risikodifferenz ist stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre), die Analysen für das Odds Ratio und das relative Risiko sind unstratifiziert.</p> <p>Die Analysen zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) wurden sowohl für das PFS als auch die ORR anhand der ITT-Population und supportiv anhand der OITT-Population bei den ersten 100 Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, durchgeführt. Die Analysen zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2) wurden anhand der ITT-Population und supportiv anhand der</p>

Studie	Operationalisierung
	PAS-Population der Patienten des früheren Datenschnitts (19.08.2020 [CCO1]), durchgeführt. Dies ermöglichte eine Auswertung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse des PFS und der ORR wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Abschnitt G.3.2 dargestellt.
	BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde; BOR: Bestes Ansprechen; CCO: Clinical Cutoff; CR: Vollständiges Ansprechen; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; ITT: Intention to treat; NPACT: Nicht-Protokoll-Anti-Krebs-Therapie; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrate; PAS: Primäranalyse-Population; PD: Fortschreiten einer Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; SD: Stabile Erkrankung; vs: versus; WHO: World Health Organization

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang G-2. 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 G-2.

Tabelle G-10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrate 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
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
COSMIC-311 (XL184-311)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Objektive Ansprechrate</b>						
COSMIC-311 (XL184-311)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrate wird für die Studie COSMIC-311 (XL184-311) als niedrig eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. So wurde für das objektive Ansprechen neben der primären Analyse der ersten 100 randomisierten Patienten (OITT-Population) auch die vollständige ITT-Population ausgewertet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Unter Betrachtung

der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

In Tabelle G-11 werden die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben und in Tabelle G-12 für die objektive Ansprechrates für die COSMIC-311-Studie dargestellt.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven der Analysen des progressionsfreien Überlebens dargestellt.

Tabelle G-11: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>					
31/125 (24,8 %)	n. e. [5,75; n. e.]	43/62 (69,4 %)	1,91 [1,77; 3,58]	0,22 [0,14; 0,35]	p<0,0001
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>					
25/67 (37,3 %)	n. e. [5,75; n. e.]	27/33 (81,8 %)	1,94 [1,77; 5,06]	0,27 [0,15; 0,47]	p<0,0001
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>					
62/170 (36,5 %)	11,04 [7,39; 13,83]	69/88 (78,4 %)	1,94 [1,87; 3,68]	0,22 [0,15; 0,31]	p<0,0001
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>					
56/125 (44,8 %)	11,07 [7,39; 13,83]	58/62 (93,5 %)	1,91 [1,84; 3,65]	0,22 [0,15; 0,32]	p<0,0001
a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte < 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.					
b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) nach IxRS.					
CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrates-Intention to treat; PAS: Primäranalyse-Population; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized controlled trial; vs: versus					

Die Analysen für das progressionsfreie Überleben zeigen konsistent für alle Datenschnitte und Analysepopulationen einen signifikanten Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm. Für den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 78 % (HR [95%-KI]: 0,22 [0,15; 0,31]) (siehe Tabelle G-11).

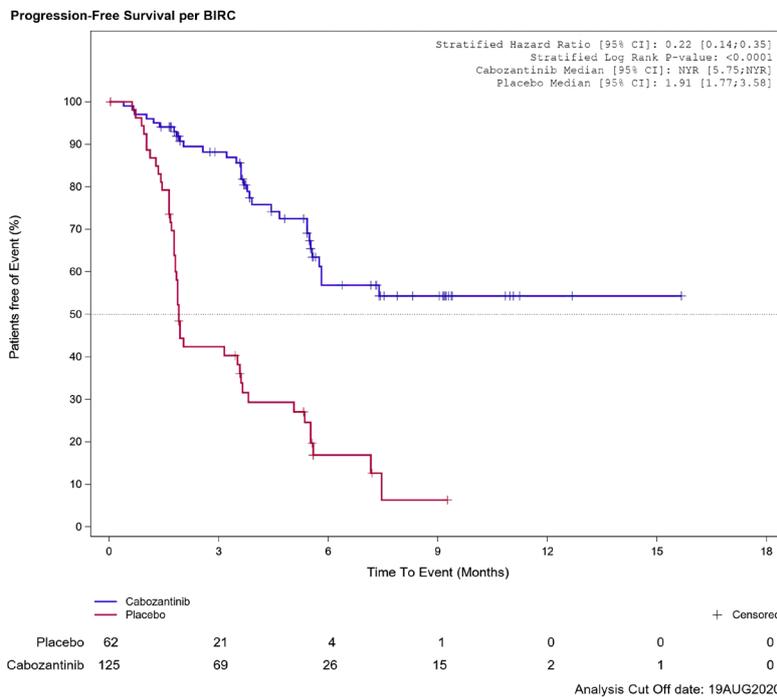


Abbildung G-5: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

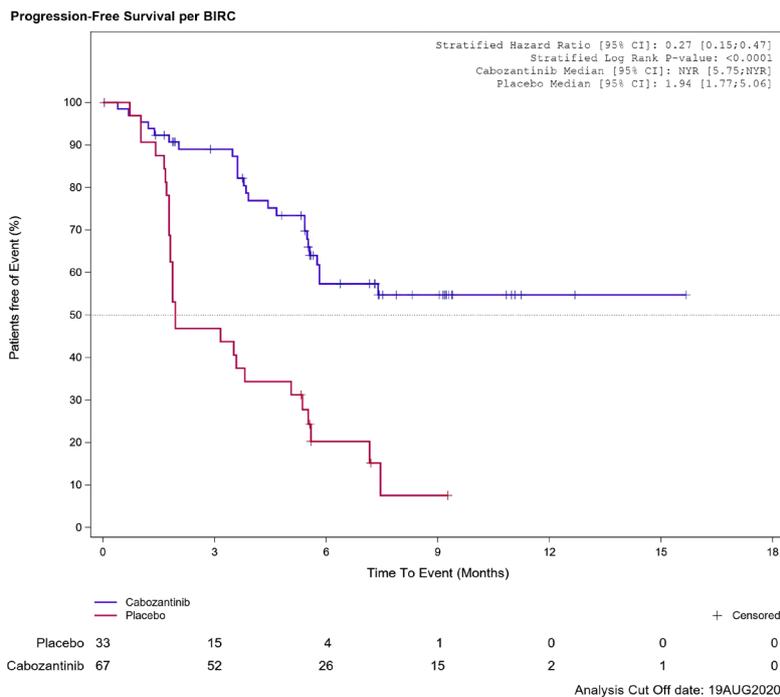


Abbildung G-6: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

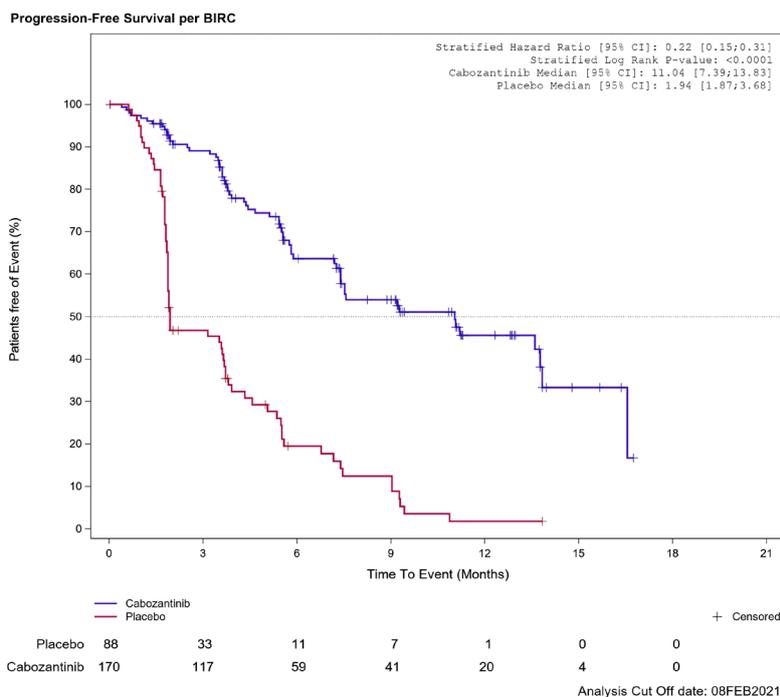


Abbildung G-7: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

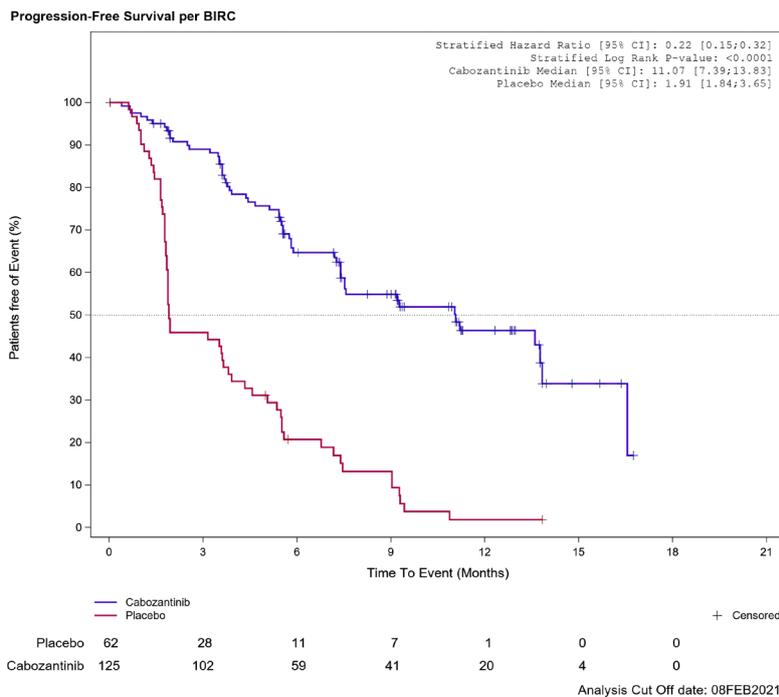


Abbildung G-8: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle G-12: Ergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care	Behandlungseffekt			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)				
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>					
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>					
11/125 (9,0%)	0/62 (0,0%)	12,55 [0,73; 216,64]	11,50 [0,69; 192,01]	8,5% [-16,6%; 33,6%]	0,0163
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>					
10/67 (15,0%)	0/33 (0,0%)	12,23 [0,69; 215,54]	10,50 [0,63; 173,88]	13,6% [-20,9%; 48,1%]	0,0220
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>					
19/170 (11,0%)	0/88 (0,0%)	22,78 [1,36; 381,96]	20,30 [1,24; 332,27]	9,7% [-11,3%; 30,6%]	0,0009

Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care	Behandlungseffekt			
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)				
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>					
19/125 (15,0 %)	0/62 (0,0 %)	22,89 [1,36; 385,69]	19,50 [1,20; 317,73]	12,3 % [-12,5 %; 37,1 %]	0,0010
Anmerkungen: Die Analyse ist für die Risikodifferenz mittels eines stratifizierten Generalisierten linearen Modells berechnet, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$ Jahre vs. $> 65$ Jahre) nach IxRS. Die Analysen für die OR und RR sind unstratifiziert und sind mit nicht standardisierten Methoden berechnet. a: p-Wert eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$ Jahre vs. $> 65$ Jahre) nach IxRS CCO: Clinical Cutoff; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem/ integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PAS: Primäranalyse-Population; RCT: Randomized controlled trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs: versus					

Bei den Analysen für die objektive Ansprechrate erreichten konsistent für alle Datenschnitte und Analysepopulationen keine Patienten im Placebo-Arm ein objektives Ansprechen. Zum Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) erreichten 19 (11,0 %) Patienten im Cabozantinib-Arm ein objektives Ansprechen. Damit ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Cabozantinib-Behandlung gegenüber Placebo (siehe Tabelle G-12).

*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.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt G.2.1.

### G.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L) – RCT

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

Tabelle G-13: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (EQ-5D-5L)

Studie	Operationalisierung
COSMIC-311 (XL184-311)	<p>Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-5L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Die Erhebung fand in der COSMIC-311 Studie bei Studienbeginn, danach alle vier Wochen bis Behandlungswoche 25 und anschließend alle acht Wochen statt, unabhängig davon, ob die Studienbehandlung fortgesetzt, reduziert, unterbrochen oder abgesetzt wurde, bis zu dem vom Prüfarzt festgestellten und vom BIRC bestätigten radiologischen Fortschreiten der Krankheit nach RECIST 1.1 oder bis zum Zeitpunkt der Entscheidung, die Studienbehandlung endgültig abzubrechen. Bei Patienten, die in die Crossover-Phase wechselten, oder wenn die Studie in die Erhaltungsphase übergang wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr erhoben.</p> <p>Der deskriptive Teil EQ-5D-5L beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand von fünf Antwortlevel pro Dimension (keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, extreme Probleme). Die Antworten in den fünf Dimensionen werden anschließend in einen Index (Nutzwert) umgerechnet.</p> <p>Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. In der COSMIC-311 Studie ist der Fragebogen EQ-5D-5L und die EQ-5D VAS als zusätzlicher Endpunkt präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wird im Folgenden die EQ-5D VAS betrachtet. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen, der Mittelwert und die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden zu jedem Messzeitpunkt analysiert. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird als Zeit bis zur Verschlechterung mit einem Schwellenwert von 15 % des Skalenwerts, entsprechend den aktuellen „Allgemeinen Methoden Version 6.1“ des IQWiG, berechnet (IQWiG 2022). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, während niedrigere Punktzahlen einen Rückgang bedeuten.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung wurde unter Verwendung eines stratifizierten Log Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt. Die Hazard Ratios wurden mittels Cox-Regression berechnet, mit der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable und stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre). Die mediane Dauer und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Die Analysen zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) wurden für EQ-5D VAS anhand der patientenberichteten Endpunkte (PRO)-ITT-Population und supportiv anhand der PRO-OITT-Population bei den ersten 99 Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, durchgeführt. Die PRO-ITT- bzw. die PRO-OITT-Population beinhalten jeweils einen Patienten weniger im Cabozantinib-Arm als die ITT- bzw. die OITT-Population. Für den EQ-5D VAS wurden nach dem Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) keine weiteren Daten erhoben, es erfolgten lediglich Korrekturen für einzelne Subgruppen.</p> <p>Zur Darstellung der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird supportiv ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Cabozantinib minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD) und alles mit dem Korrekturfaktor <math>f = 1 - [3/(4 \times (N_{\text{Cabozantinib}} + N_{\text{Komparator}} - 2) - 1)]</math> multipliziert.</p> <p>Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 % Konfidenzintervall von Hedges' g (Standardisierte mittlere Differenzen, SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (IQWiG 2022).</p> <p>Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für die EQ-5D VAS wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Abschnitt G.3.2 dargestellt.</p>
<p>BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; EuroQoL: International research group European Quality of Life; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; LS-Means: Least square means; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; vs: versus</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang G-2. 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 G-2.

Tabelle G-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS 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
COSMIC-311 (XL184-311)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS wird für die Studie COSMIC-311 (XL184-311) als hoch eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. In die

Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT-Population durchgeführt. Diese beinhaltet für den Datenschnitt vom 19. August 2020 (CCO1) 124 Patienten im Cabozantinib-Arm, einen weniger als in der ITT-Population, und 62 Patienten im Placebo-Arm, was der ITT-Population entspricht. Basierend auf der PRO-ITT-Population betrugen die Rücklaufquoten zu Studienbeginn 99,2 % im Cabozantinib-Arm und 100 % im Placebo-Arm. Eine Rücklaufquote von mindestens 70 % konnte für den Cabozantinib-Arm in der PRO-ITT-Population bis Woche 9 und im Placebo-Arm bis Woche 5 erreicht werden. Die Erhebungen fanden bei Studienbeginn, danach alle vier Wochen bis Behandlungswoche 25 und anschließend alle acht Wochen statt. Bei Patienten, die in die Crossover-Phase wechselten, oder wenn die Studie in die Erhaltungsphase übergang, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr erhoben. Nach dem Datenschnitt vom 19. August 2020 (CCO1) wurden weitere 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zum Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) erfolgten lediglich Korrekturen in der Datenbasis, die Erhebung wurde nicht weiter fortgeführt. Somit erfolgte keine Erhebung bei den Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 19. August 2020 (CCO1) eingeschlossen wurden. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D VAS sind in Tabelle G-15 dargestellt. Eine Rücklaufquote von mindestens 70 % konnte für den Cabozantinib-Arm in der PRO-ITT-Population bis Woche 9 und in der PRO-OITT-Population bis Woche 17 erreicht werden, während dies im Placebo-Arm sowohl in der PRO-ITT-als auch der PRO-OITT-Population nur bis Woche 5 festgestellt werden konnte. Damit sind die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS nur eingeschränkt interpretierbar.

In Tabelle G-16 werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen für die EQ-5D VAS und danach Abbildungen zum Zeitverlauf dargestellt. In Tabelle G-17 sind die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS für die COSMIC-311-Studie dargestellt. In den nachfolgenden Abbildungen sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

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

Tabelle G-15: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COSMIC-311	PRO-ITT Population Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1)		PRO-OITT Population Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1)	
	Cabozantinib + Best-Supportive-Care n (%)	Placebo + Best-Supportive-Care n (%)	Cabozantinib + Best-Supportive-Care n (%)	Placebo + Best-Supportive-Care n (%)
<b>Gesamtpopulation</b>				
Anzahl Patienten in Population	124	62	66	33
Woche 1 (Studienbeginn)	123 (99,2)	62 (100)	65 (98,5)	33 (100)
Woche 5	107 (86,3)	51 (82,3)	61 (92,4)	28 (84,8)
Woche 9	87 (70,2)	34 (54,8)	55 (83,3)	22 (66,7)
Woche 13	77 (62,1)	25 (40,3)	56 (84,8)	18 (54,5)
Woche 17	68 (54,8)	23 (37,1)	51 (77,3)	16 (48,5)
Woche 21	54 (43,5)	16 (25,8)	44 (66,7)	12 (36,4)
Woche 25	46 (37,1)	15 (24,2)	43 (65,2)	13 (39,4)
Woche 33	26 (21,0)	5 (8,1)	26 (39,4)	5 (15,2)
Woche 41	18 (14,5)	2 (3,2)	18 (27,3)	2 (6,1)
Woche 49	6 (4,8)	1 (1,6)	6 (9,1)	1 (3,0)
Woche 57	3 (2,4)	k.D.	3 (4,5)	k.D.
Woche 65	1 (0,8)	k.D.	1 (1,5)	k.D.
CCO: Clinical Cutoff; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; k.D.: Keine Daten; n: Anzahl; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomized controlled trial				

Tabelle G-16: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: COSMIC-311 Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI] <sup>a</sup>	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1)</b>						
PRO-ITT	123 69,45 (20,12)	123 -2,38 (1,13)	62 67,76 (20,00)	62 -2,47 (1,85)	0,09 [-4,15; 4,32]	0,01 [-0,32; 0,34]
PRO-OITT	65 70,98 (19,39)	65 -3,13 (1,46)	33 70,33 (17,27)	33 -3,47 (2,41)	0,34 [-5,21; 5,89]	0,03 [-0,41; 0,46]
<p>a: Die Werte für die Behandlungsarme und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind LS-Mittelwerte für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn, die aus einem MMRM-Modell mit dem PRO-Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Visite (Woche), der Interaktion zwischen der Behandlung und der Visite sowie der vorherigen Einnahme von Lenvatinib (ja vs. nein) und dem Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre), wie sie im IxRS eingegeben wurden, als feste Effekte und dem Probanden als Zufallseffekt stammen. Das MMRM-Modell verwendete alle verfügbaren PRO-Daten aus den geplanten Visiten bis zu Woche 41, wobei nur Visiten mit Daten für beide Behandlungsarme und mindestens 10 Patienten mit Daten in jedem Arm verwendet wurden, und verwendet eine heterogene autoregressive (ARH(1)) Kovarianzstruktur.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square means; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomized controlled trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs: versus</p>						

In der MMRM-Analyse zeigten sich keine statistisch signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die nach Studienbeginn geringen Rücklaufquoten zu berücksichtigen.

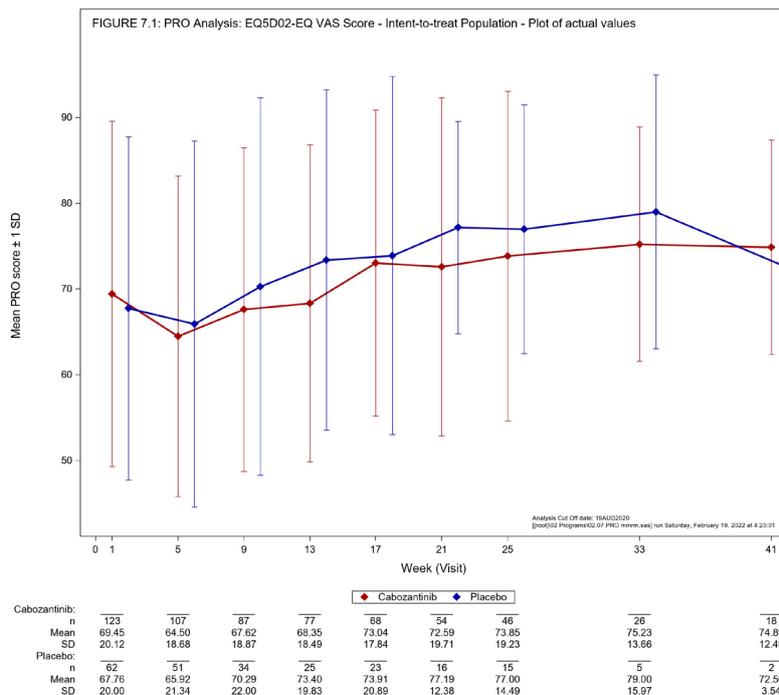


Abbildung G-9: Verlauf des EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

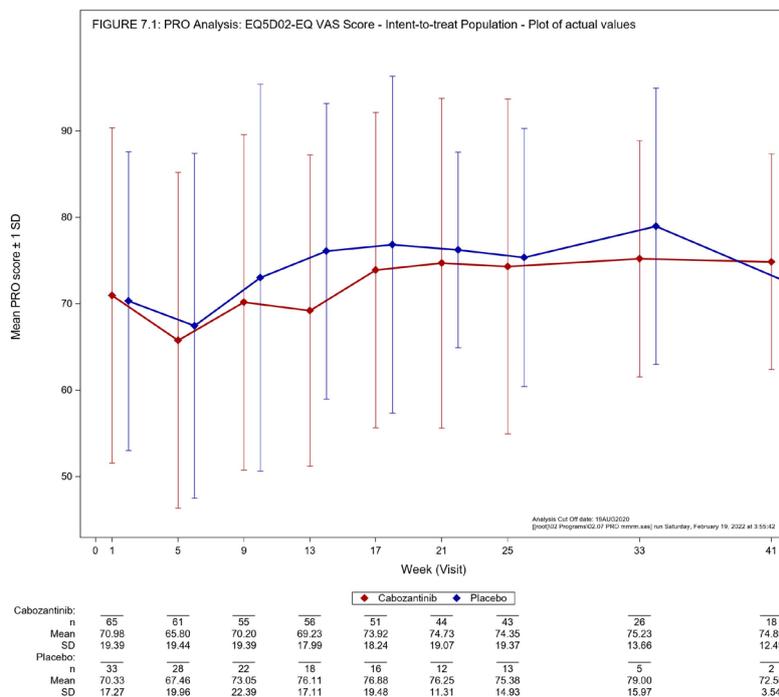


Abbildung G-10: Verlauf des EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle G-17: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS  $\geq 15$  % aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Best Supportive Care		Cabozantinib vs. Best Supportive Care	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 15</math> %</b>					
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-ITT-Population</b>					
54/124 (43,5%)	3,71 [2,43; n. e.]	15/62 (24,2%)	n. e. [2,00; n. e.]	1,62 [0,91; 2,87]	p=0,0994
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-OITT-Population</b>					
35/66 (53,0%)	4,67 [2,43; n. e.]	11/33 (33,3%)	n. e. [1,87; n. e.]	1,33 [0,67; 2,65]	p=0,4016
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte <math>&lt; 1</math> einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS war definiert als die Zeit bis zum ersten beobachteten Absinken des EQ-5D VAS Werts um <math>\geq 15</math> % gegenüber dem Studienbeginn.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechraten-Intention to treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomized controlled trial; vs: versus</p>					

In der Responderanalyse der Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zeigten sich keine statistisch signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die nach Studienbeginn geringen Rücklaufquoten zu berücksichtigen.

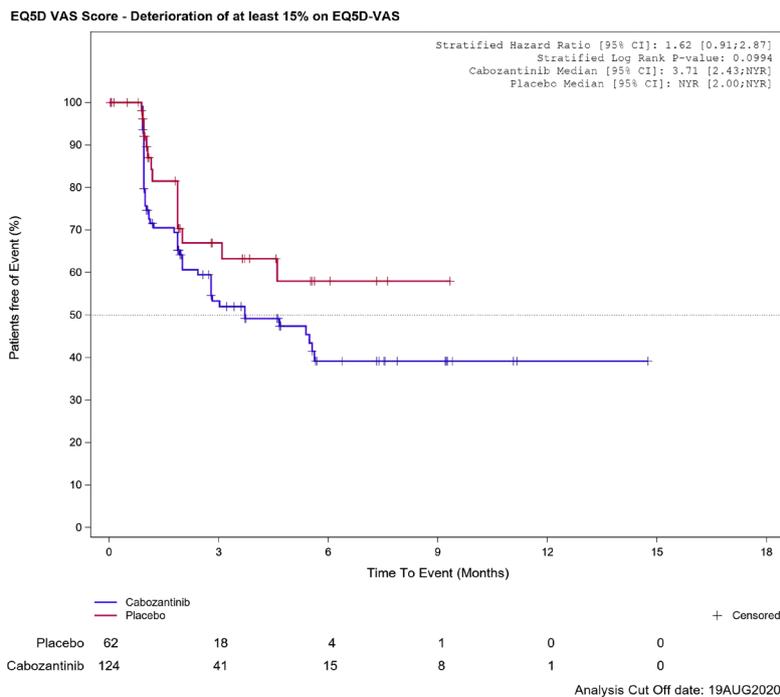


Abbildung G-11: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

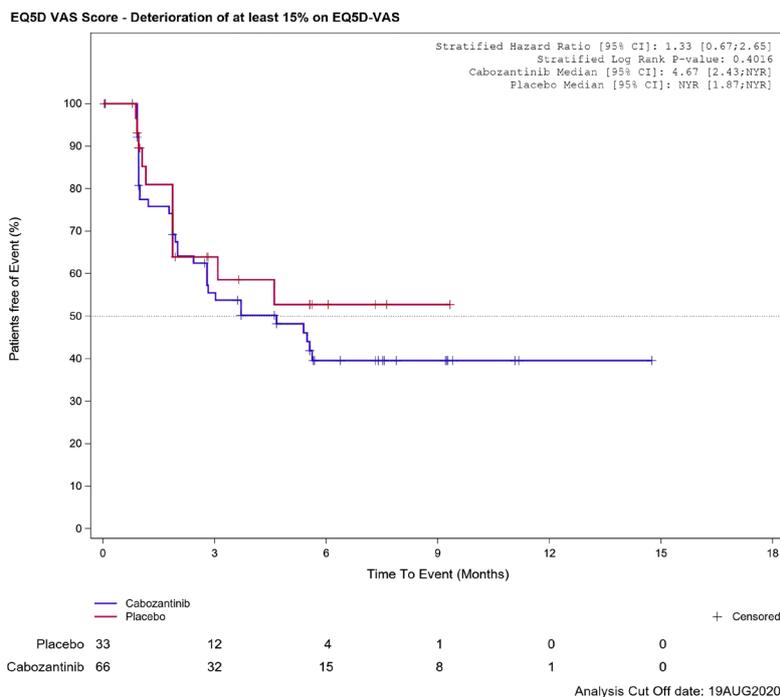


Abbildung G-12: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), PRO-OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*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.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt G.2.1.

### G.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle G-18: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
COSMIC-311 (XL184-311)	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten oder Probanden einer klinischen Untersuchung, der in eine klinische Studie aufgenommen wurde und dem möglicherweise ein Studienmedikament verabreicht wurde, unabhängig davon, ob das Ereignis als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wird oder nicht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht. Diese Definition umfasst auch Ereignisse im Zusammenhang mit Medikationsfehlern und der Behandlung mit dem Studienmedikament außerhalb der im Prüfplan definierten Behandlung, einschließlich Missbrauch. Vorbestehende Erkrankungen, die sich während einer Studie verschlechtern, wurden als UE erfasst. Abnormale Laborwerte, Elektrokardiogramm (EKG)-Befunde oder Messungen der Vitalparameter wurden als UE erfasst, wenn sie klinisch bedeutsam waren (d. h. zu einer Änderung der Behandlung des Patienten führten).</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE) klassifiziert und jedes Ereignis als „nicht in Zusammenhang“ oder „in Zusammenhang“ mit der Studienbehandlung bewertet und mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 kodiert. Das ESC (Executive Safety Committee) und ein IDMC (Independent Data Monitoring Committee) wurden beauftragt die Sicherheit der Studie regelmäßig zu überwachen.</p> <p>Die Sicherheitsanalyse schließt nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein, die als treatment emergent adverse events (TEAE) berichtet wurden. Ein TEAE ist jedes Ereignis, das mit oder nach der Gabe der ersten Dosis Studienmedikation auftrat, oder ein anhaltendes Ereignis, dessen Schweregrad sich mit der ersten Dosis Studienmedikation verschlechterte.</p> <p>UEs wurden bis zu 30 (+14) Tagen nach der Entscheidung die Studienbehandlung zu beenden verfolgt, außer wenn ein schweres UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) oder ein SUE festgestellt wurde. In diesem Fall wurde das Ereignis nachverfolgt, bis die Toxizität abklang, sich zu CTCAE-Grad <math>\leq 2</math> verbesserte oder als irreversibel eingestuft wurde.</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Studienmedikation erhielten. Die Analysen zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) wurden anhand der Sicherheits-ITT-Population und supportiv anhand der Sicherheits-PAS-Population der Patienten des früheren Datenschnitts vom 19.08.2020 (CCO1) durchgeführt. Dieses ermöglichte eine Auswertung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit. Die Sicherheits-ITT-Population beinhaltet jeweils zwei Patienten weniger im Cabozantinib-Arm und einen Patienten weniger im Placebo-Arm als die ITT-Population. Die Sicherheits-PAS-Population beinhaltet einen Patienten weniger im Cabozantinib-Arm als die PAS-Population. Supportiv werden Sicherheitsanalysen zum Datenschnitts vom 19.08.2020 (CCO1) anhand der Sicherheits-ITT-Population und der Sicherheits-OITT-Population, welche die ersten 100 in die Studie randomisierten Patienten beinhaltet, im Anhang G-3 dargestellt. Für diesen Datenschnitt entsprechen die Sicherheits-ITT- bzw. die Sicherheits-OITT-Population der ITT- bzw. der OITT-Population.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Verträglichkeit neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)</li> <li>○ Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE). Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Führt zum Tod</li> <li>● War unmittelbar lebensbedrohlich</li> <li>● Führt zu einer stationären Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung</li> <li>● Führt zu einer dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder einer starken Einschränkung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen durchzuführen</li> <li>● War eine angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt</li> <li>● War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinischer Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe benötigte, um die oben genannten Folgen zu verhindern</li> </ul> </li> <li>○ Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>○ Zeit bis zum ersten UE, SUE und schwerem UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Zu überwachende Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gastrointestinale Perforation</li> <li>○ Fistel</li> <li>○ Abszess</li> <li>○ Intra-abdominal- oder Beckenabszess</li> <li>○ Blutung (<math>\geq</math> Grad 3)</li> <li>○ Arterielle thromboembolische Ereignisse</li> <li>○ Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</li> <li>○ Wundkomplikation</li> <li>○ Hypertonie</li> <li>○ Osteonekrose</li> <li>○ Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom</li> <li>○ Proteinurie</li> <li>○ Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarrhö</li> <li>○ QT Verlängerung</li> <li>• UE von besonderem klinischem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hepatotoxische UE</li> <li>○ Nierenversagen</li> <li>○ Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</li> </ul> </li> </ul> <p>Zusätzlich werden UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression einer bösartigen Neubildung, Metastasen im Zentralnervensystem, Schilddrüsenkrebs, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorschmerzen und Tumorthrombose.</p> <p>Außerdem werden folgende Ereigniszeitanalysen nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA als Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 10\%</math> in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>), die mit einer Inzidenz von <math>\geq 5\%</math> in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- SUE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 5\%</math> in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- Alle UE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 1\%</math> und bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> <p>UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nach SOC/ PT deskriptiv dargestellt.</p> <p>Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Verträglichkeit wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Abschnitt G.3.2 und in Anhang G-3 dargestellt.</p>
	<p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; ITT: Intention to treat; ESC: Executive Safety Committee; EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Treatment emergent adverse events; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang G-2. 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 G-2.*

Tabelle G-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit 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
COSMIC-311 (XL184-311)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeits-Endpunkte wird für die Studie COSMIC-311 (XL184-311) als hoch eingestuft. Die Untersucher und die Studienteilnehmer waren verblindet und alle Ergebnisse wurden berichtet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Patienten im Placebo-Arm war ein Cross-Over nach radiologischer Krankheitsprogression erlaubt. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 08.02.2021 (CCO2) haben 40 (45,5 %) Patienten des Placebo-Arms zu einer Behandlung mit Cabozantinib gewechselt. In der Auswertung wurden diese Patienten im Placebo-Arm zensiert. 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. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

In Tabelle G-20 (Hauptanalysen zur Verträglichkeit), Tabelle G-21 (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse), Tabelle G-22 (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT), Tabelle G-23 (Schwere UE nach SOC und PT), Tabelle G-24 (SUE nach SOC und PT) und Tabelle G-25 (UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT [deskriptiv]) werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit für die COSMIC-311-Studie für den Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) dargestellt. In den nachfolgenden Abbildungen sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) sind vergleichbar und werden im Anhang G-3 dargestellt.

Tabelle G-20: Ergebnisse für UE (mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen) zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>					
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>					
165/168 (98,2%)	0,39 [0,26; 0,46]	74/87 (85,1%)	0,49 [0,46; 0,79]	1,82 [1,36; 2,43]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
165/168 (98,2%)	0,39 [0,26; 0,46]	74/87 (85,1%)	0,49 [0,46; 0,79]	1,82 [1,36; 2,43]	p<0,0001
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>					
66/168 (39,3%)	10,84 [8,35; 15,67]	24/87 (27,6%)	13,17 [7,39; n. e.]	0,90 [0,56; 1,44]	p=0,6481
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
63/168 (37,5%)	12,32 [8,44; n. e.]	23/87 (26,4%)	13,17 [7,39; n. e.]	0,90 [0,55; 1,46]	p=0,6609
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
120/168 (71,4%)	2,27 [1,48; 3,19]	26/87 (29,9%)	13,17 [3,78; n. e.]	2,49 [1,63; 3,82]	p<0,0001
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
120/168 (71,4%)	2,27 [1,48; 3,19]	26/87 (29,9%)	13,17 [3,78; n. e.]	2,48 [1,62; 3,80]	p<0,0001
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen</b>					
28/168 (16,7%)	n. e. [15,67; n. e.]	3/87 (3,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,87; 9,60]	p=0,0707
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
28/168 (16,7%)	n. e. [15,67; n. e.]	3/87 (3,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,87 [0,86; 9,54]	p=0,0727
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>					
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>					
122/124 (98,4%)	0,43 [0,30; 0,49]	56/62 (90,3%)	0,49 [0,43; 0,79]	1,71 [1,21; 2,41]	p=0,0018
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
122/124 (98,4%)	0,43 [0,30; 0,49]	56/62 (90,3%)	0,49 [0,43; 0,79]	1,71 [1,21; 2,41]	p=0,0018
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>					
56/124 (45,2%)	10,84 [8,35; 15,67]	22/62 (35,5%)	13,17 [3,78; n. e.]	0,80 [0,48; 1,32]	p=0,3726
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
53/124 (42,7%)	12,42 [8,44; n. e.]	21/62 (33,9%)	13,17 [4,76; n. e.]	0,79 [0,47; 1,33]	p=0,3718
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
95/124 (76,6%)	2,33 [1,41; 3,78]	20/62 (32,3%)	13,17 [4,60; n. e.]	2,61 [1,60; 4,24]	p<0,0001

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
95/124 (76,6%)	2,33 [1,41; 3,78]	20/62 (32,3%)	13,17 [4,60; n. e.]	2,60 [1,60; 4,22]	p<0,0001
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen</b>					
25/124 (20,2%)	n. e. [15,67; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,60 [0,77; 8,75]	p=0,1085
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
25/124 (20,2%)	n. e. [15,67; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,58 [0,77; 8,69]	p=0,1115
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte <math>&lt; 1</math> einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PAS: Primäranalyse-Population; RCT: Randomized controlled trial; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>					

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE (mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen) beziehen sich auf den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2). Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle G-20.

In der ITT- wie auch in der PAS-Population zeigt sich für den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) ein statistisch signifikant höheres Risiko im Cabozantinib-Arm, ein UE oder ein schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zu erleiden. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für schwerwiegende UE oder UE, die zum Therapieabbruch führen.

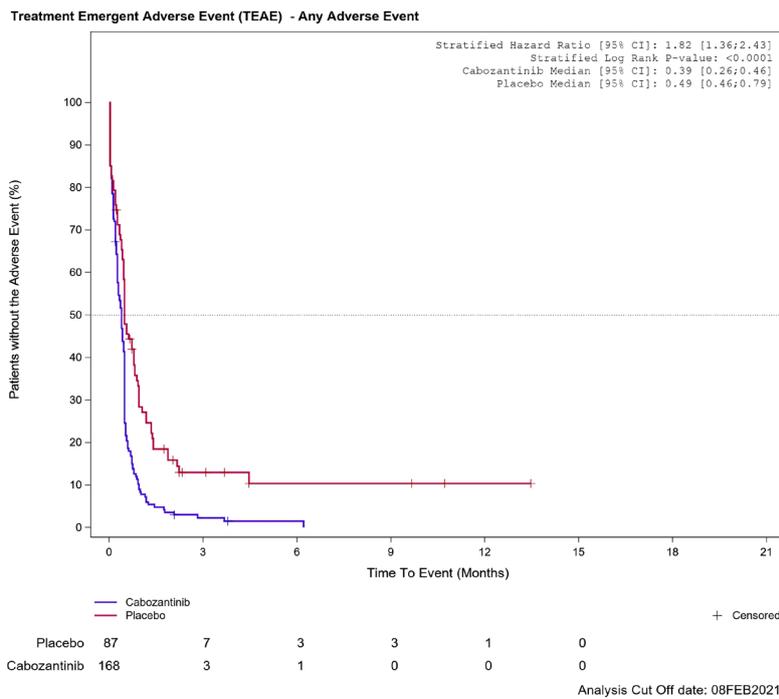


Abbildung G-13: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

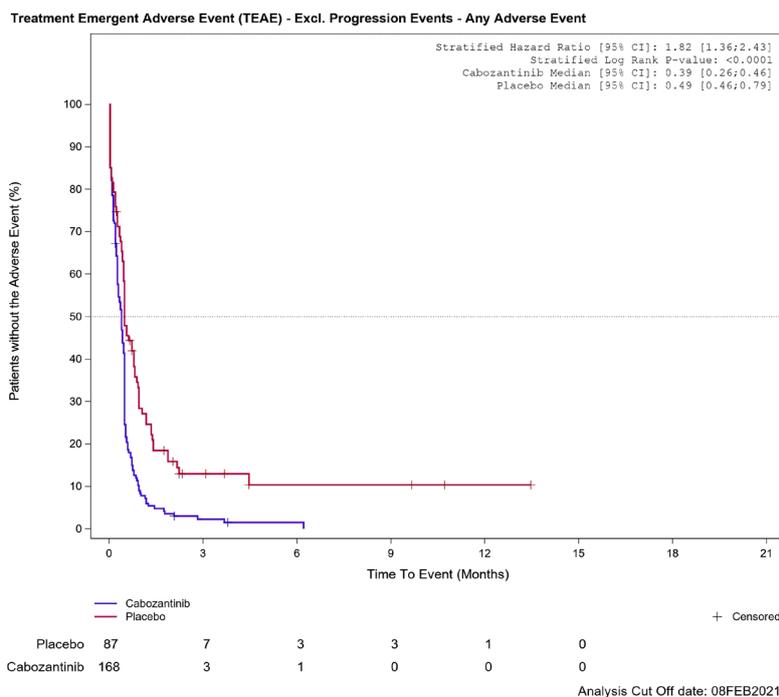


Abbildung G-14: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

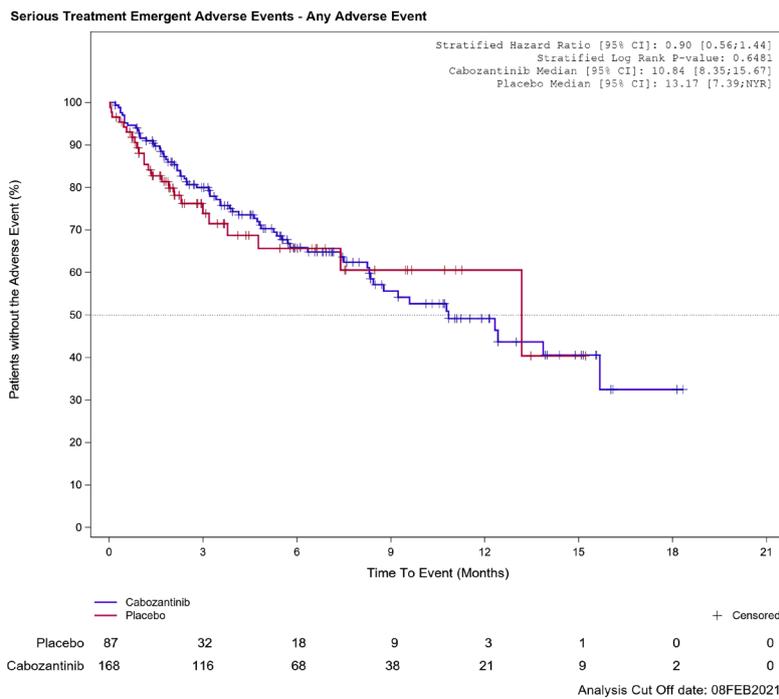


Abbildung G-15: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

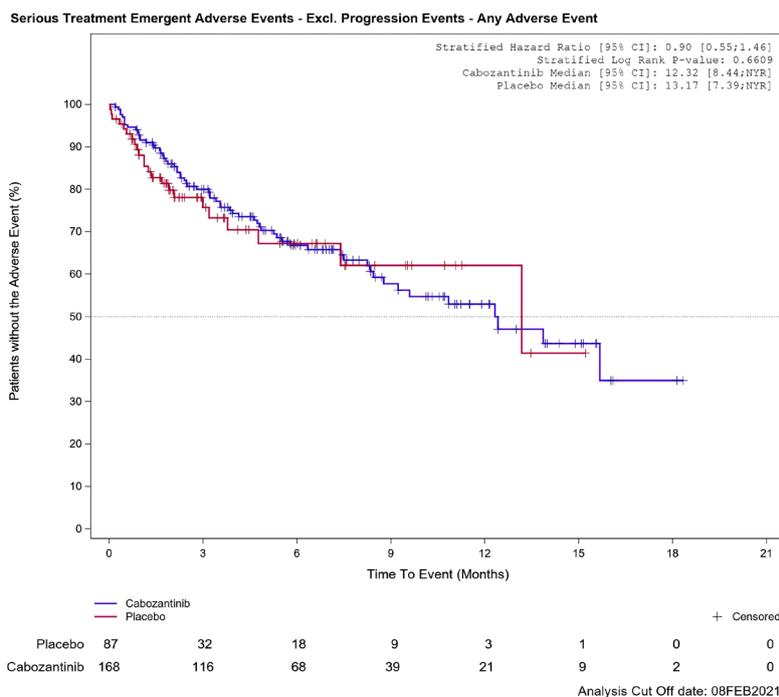


Abbildung G-16: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

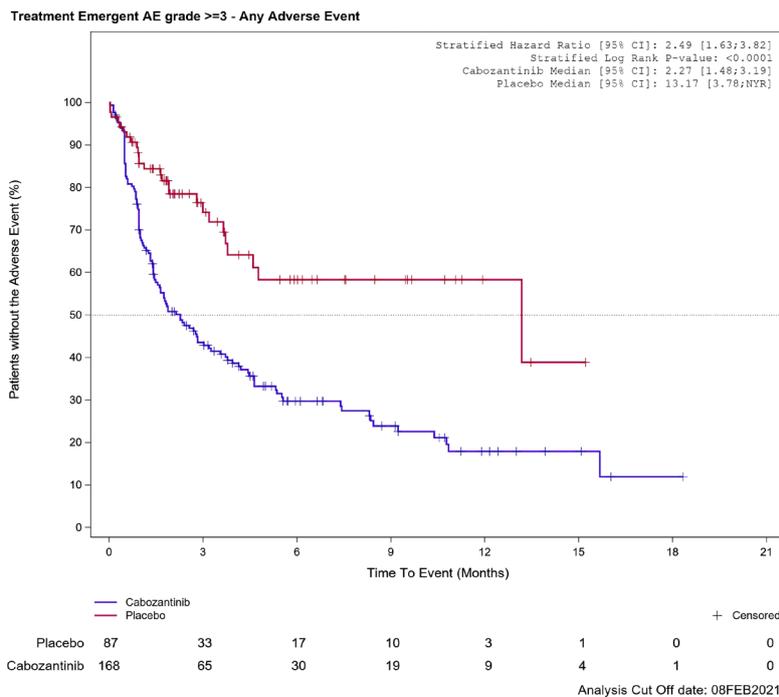


Abbildung G-17: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

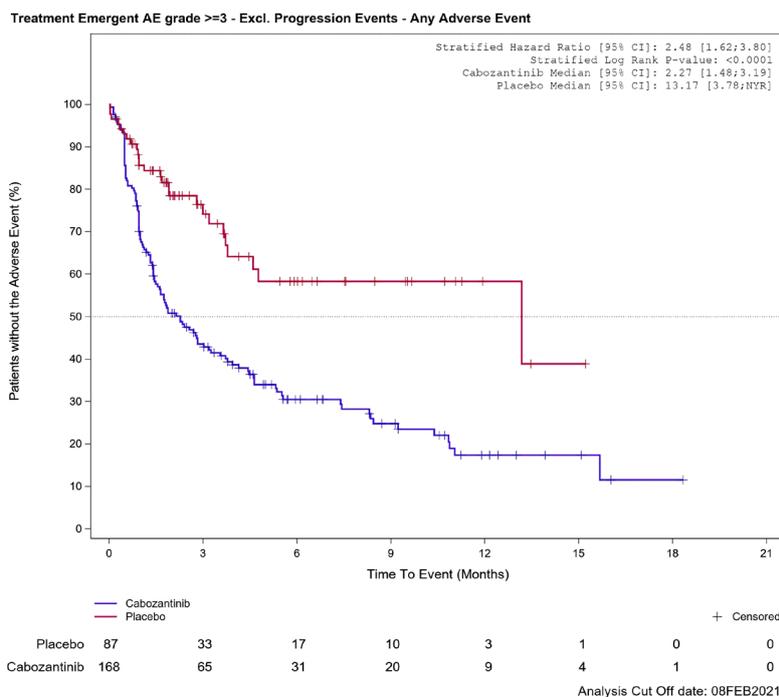


Abbildung G-18: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

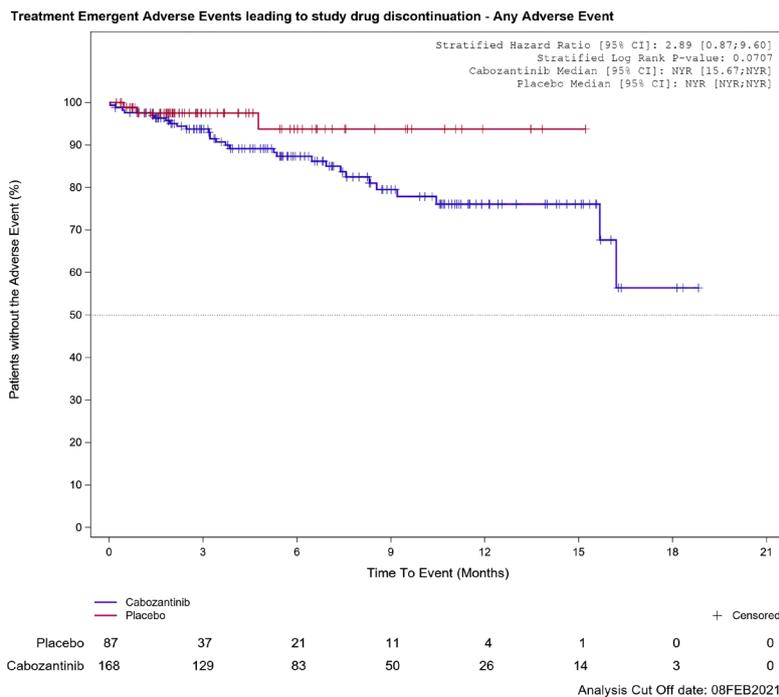


Abbildung G-19: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

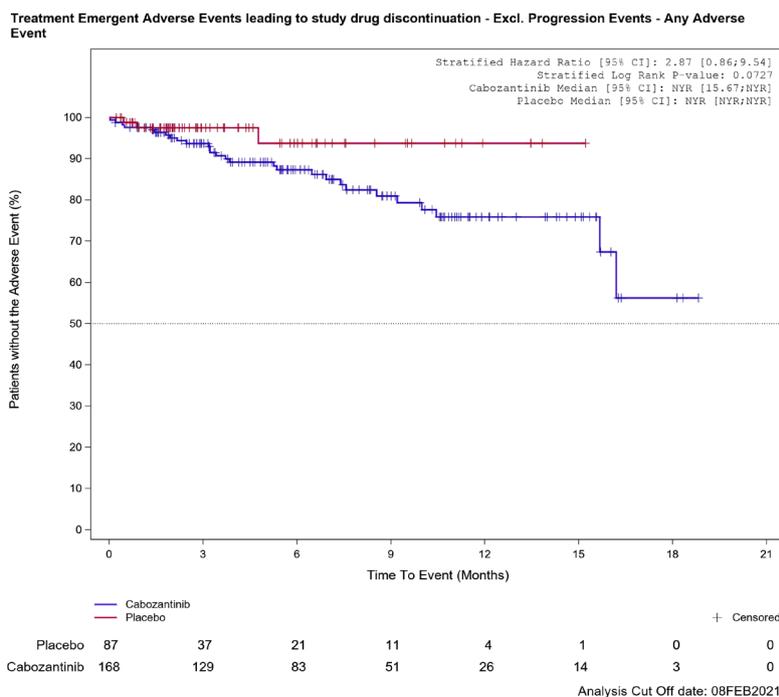


Abbildung G-20: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

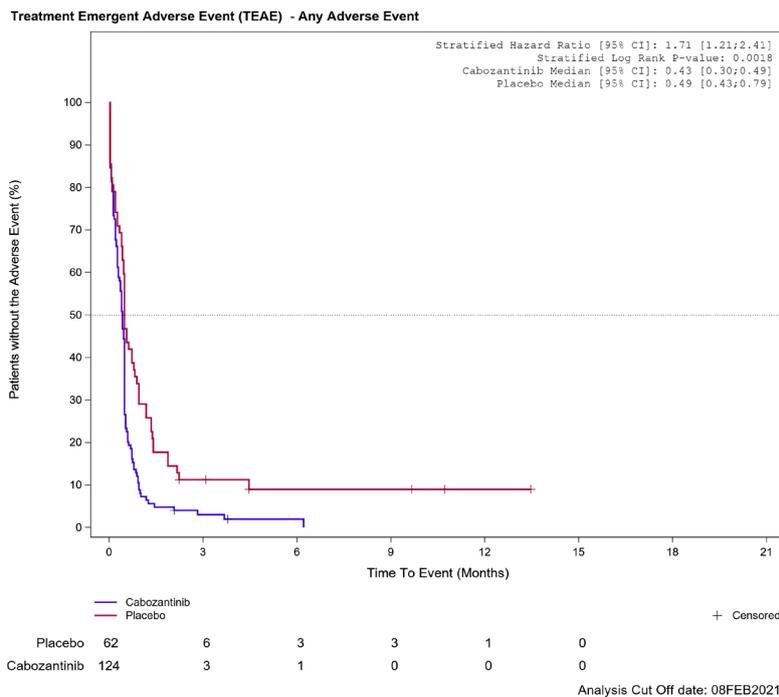


Abbildung G-21: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

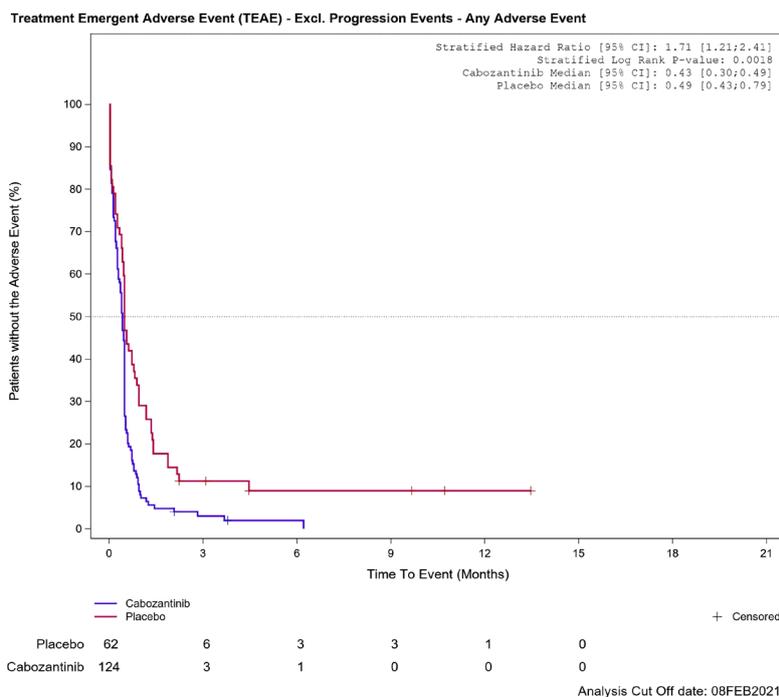


Abbildung G-22: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

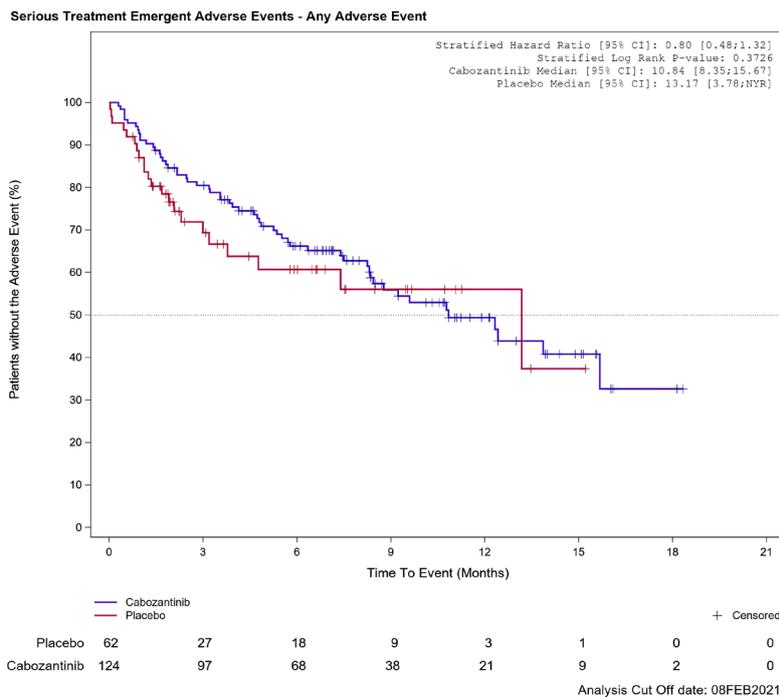


Abbildung G-23: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

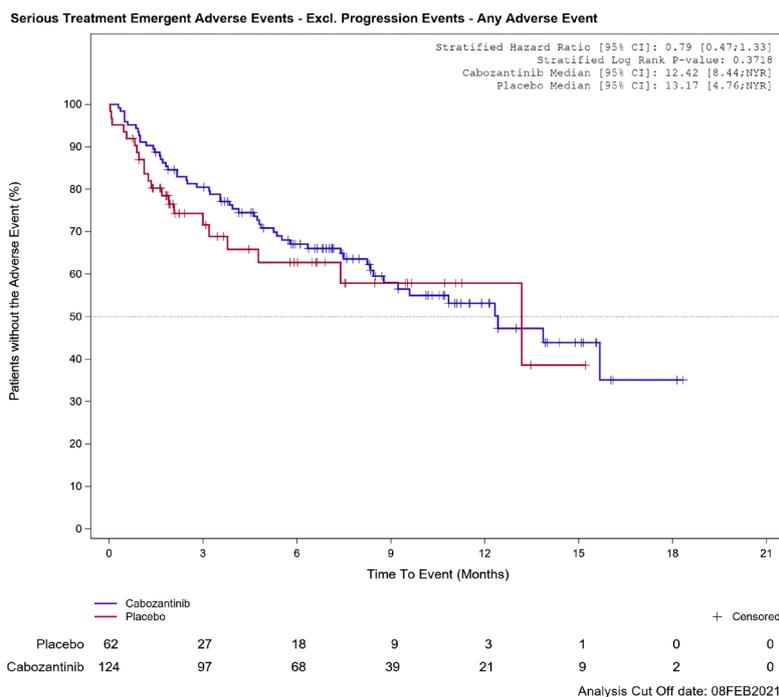


Abbildung G-24: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

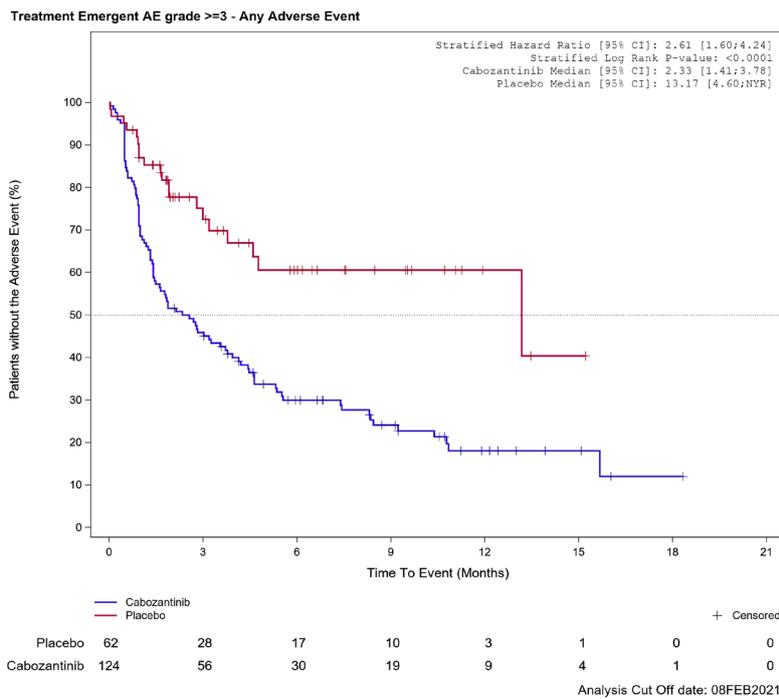


Abbildung G-25: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

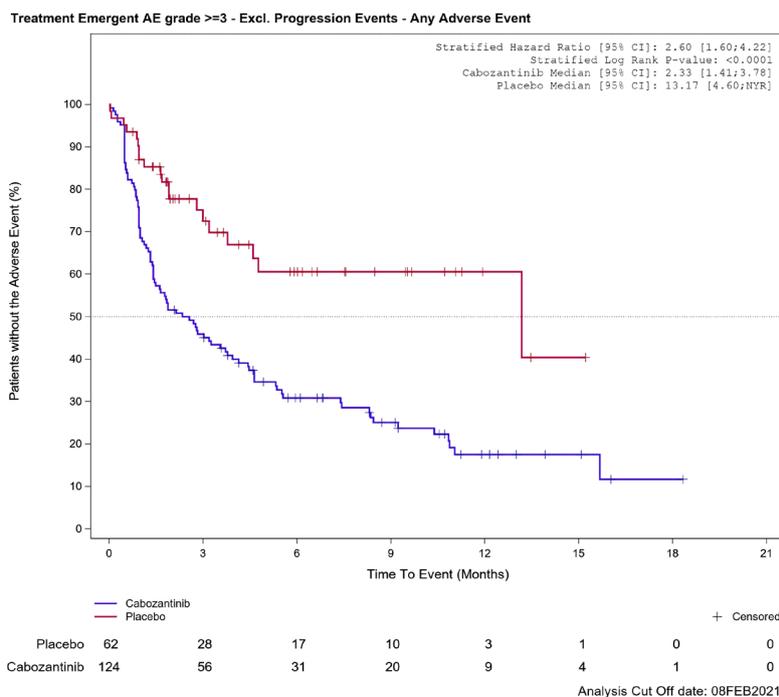


Abbildung G-26: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

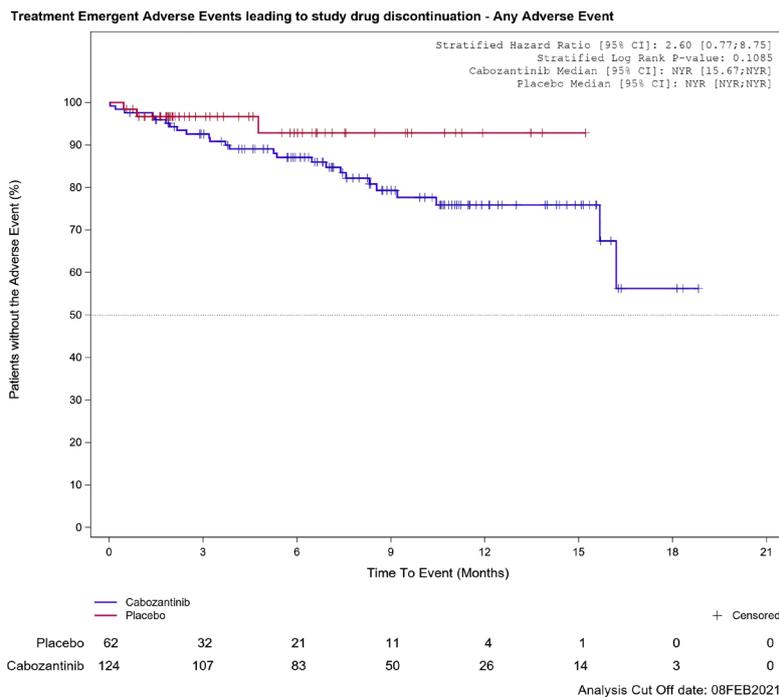


Abbildung G-27: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

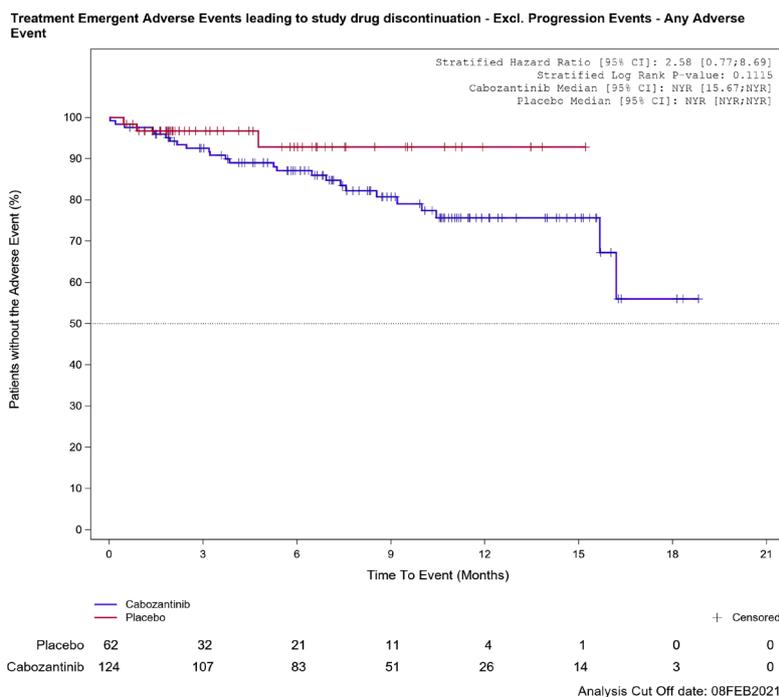


Abbildung G-28: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt. Für die entsprechenden Endpunkte wird auf die Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve verzichtet.

Tabelle G-21: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-3 11) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>					
<b>Zu überwachende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Gastrointestinale Perforation</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [15,67; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Fistel</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Fistel</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Fistel</b>					
0/168 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Abszess</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Abszess</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Abszess</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
17/168 (10,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,85 [0,91; 51,57]	p=0,0303
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
8/168 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,16 [0,40; 25,34]	p=0,2517
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
7/168 (4,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,58 [0,32; 21,07]	p=0,3574
<b>Zu überwachende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Wundkomplikationen</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Hypertonie</b>					
58/168 (34,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,74 [3,36; 34,29]	p<0,0001
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hypertonie</b>					
22/168 (13,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,10 [1,19; 21,73]	p=0,0143
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Hypertonie</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
7/168 (4,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,20; 3,04]	p=0,7108

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Osteonekrose</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,08; 2,90]	p=0,4116
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,08; 2,90]	p=0,4116
<b>Zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
79/168 (47,0 %)	5,06 [2,00; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	47,01 [6,54; 338,02]	p<0,0001
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
17/168 (10,1 %)	n. e. [17,64; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Proteinurie</b>					
28/168 (16,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,13 [1,70; 29,98]	p=0,0017
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Proteinurie</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Proteinurie</b>					
0/168 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Diarrhö</b>					
104/168 (61,9 %)	2,73 [1,74; 3,71]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	21,07 [6,68; 66,43]	p<0,0001
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Diarrhö</b>					
13/168 (7,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Diarrhö</b>					
5/168 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,80 [0,20; 16,13]	p=0,5945

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

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): QT Verlängerung</b>					
2/168 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,08; 10,28]	p=0,9528
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,03; 7,92]	p=0,6121
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hepatotoxische UE</b>					
0/168 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
0/168 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [16,10; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Nierenversagen</b>					
3/168 (1,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
4/168 (2,4 %)	n. e. [16,10; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/87 (4,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,22; 2,41]	p=0,6108
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
8/168 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [0,23; 15,53]	p=0,5388
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
7/168 (4,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,17; 4,12]	p=0,8214
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>					
<b>Zu überwachende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [15,67; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Gastrointestinale Perforation</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [15,67; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
1/124 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Fistel</b>					
1/124 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Fistel</b>					
0/124 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Fistel</b>					
0/124 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Abszess</b>					
3/124 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Abszess</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Abszess</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
3/124 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
3/124 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
3/124 (2,4 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
2/124 (1,6 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
1/124 (0,8 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
16/124 (12,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,46 [0,85; 48,84]	p=0,0376
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
7/124 (5,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,76 [0,34; 22,47]	p=0,3219
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
7/124 (5,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,62 [0,32; 21,38]	p=0,3489
<b>Zu überwachende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
4/124 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Wundkomplikationen</b>					
3/124 (2,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Hypertonie</b>					
43/124 (34,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,74 [2,40; 24,96]	p<0,0001
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hypertonie</b>					
15/124 (12,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,32 [0,75; 14,57]	p=0,0925
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Hypertonie</b>					
2/124 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
6/124 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,15; 2,51]	p=0,4983
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Osteonekrose</b>					
3/124 (2,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,08; 2,86]	p=0,4015
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
3/124 (2,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,08; 2,86]	p=0,4015
<b>Zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom</b>					
61/124 (49,2%)	5,06 [1,91; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom</b>					
15/124 (12,1%)	n. e. [17,64; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende Ereignisse: Proteinurie</b>					
22/124 (17,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,94 [1,39; 25,33]	p=0,0059
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Proteinurie</b>					
3/124 (2,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Proteinurie</b>					
0/124 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Diarrhö</b>					
78/124 (62,9%)	3,25 [1,81; 4,21]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	15,28 [4,82; 48,46]	p<0,0001
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Diarrhö</b>					
11/124 (8,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Diarrhö</b>					
4/124 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
4/124 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,90 [0,21; 17,01]	p=0,5606
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): QT Verlängerung</b>					
2/124 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,09; 10,97]	p=0,9942
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,03; 8,57]	p=0,6539
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
1/124 (0,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hepatotoxische UE</b>					
0/124 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
0/124 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
4/124 (3,2 %)	n. e. [16,10; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Nierenversagen</b>					
3/124 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
4/124 (3,2 %)	n. e. [16,10; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
9/124 (7,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,19; 2,14]	p=0,4625
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
8/124 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,23; 15,31]	p=0,5488
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
7/124 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,17; 4,12]	p=0,8218
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte &lt; 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAS: Primäranalyse-Population; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>					

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2). Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle G-21.

Die Analyse der UE von besonderem Interesse zeigte für den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) in der ITT- wie auch in der PAS-Population ein statistisch signifikant höheres Risiko für den Cabozantinib-Arm eine Hypertonie, eine Proteinurie oder eine Diarrhö zu erleiden. In der ITT-Population zeigt sich zusätzlich ein statistisch signifikant höheres Risiko für den Cabozantinib-Arm, das palmar-plantare Erythrodyssäthesiesyndrom zu erleiden.

Die Analyse der schweren UE (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) von besonderem Interesse zeigte für den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) in der ITT-Population ein statistisch signifikant höheres Risiko für den Cabozantinib-Arm, eine Hypertonie zu erleiden.

Die Analyse der SUE von besonderem Interesse zeigte für den Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) in der ITT- wie auch in der PAS-Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

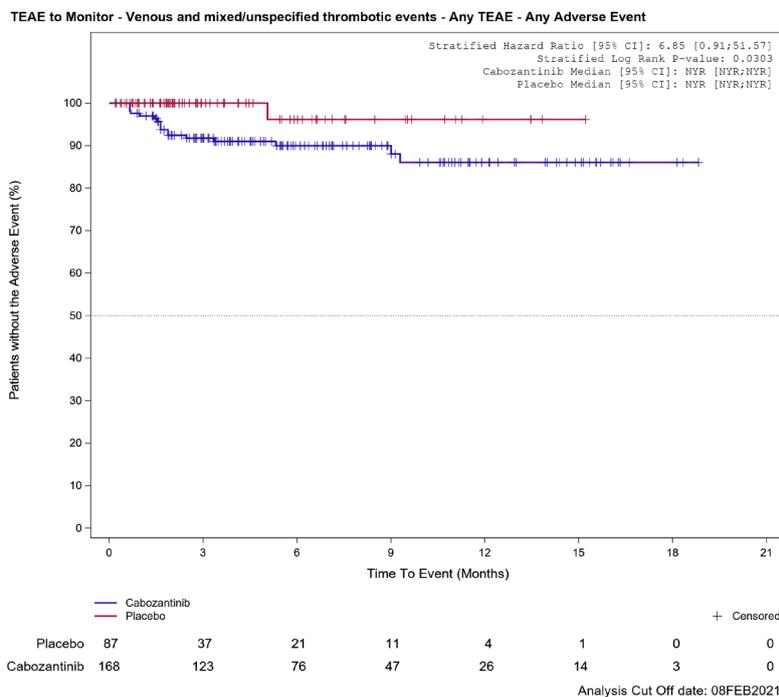


Abbildung G-29: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

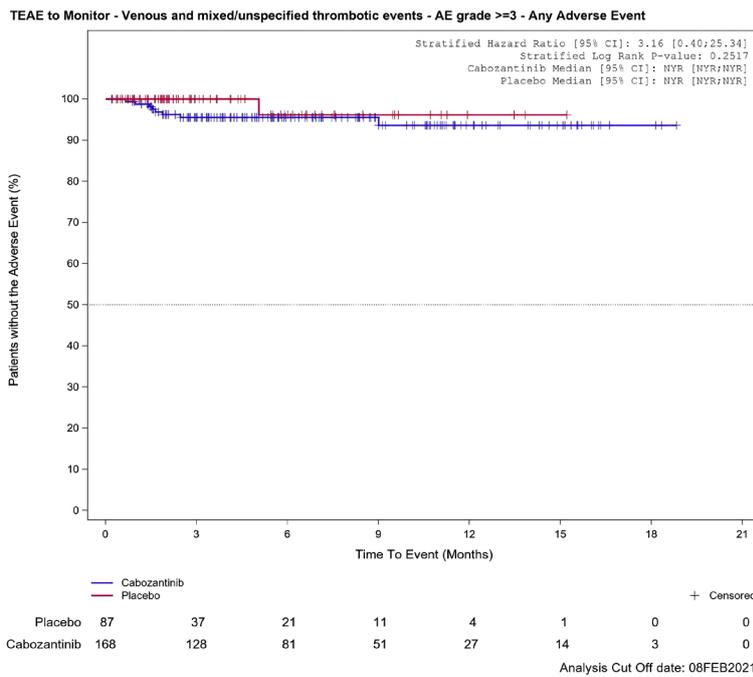


Abbildung G-30: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

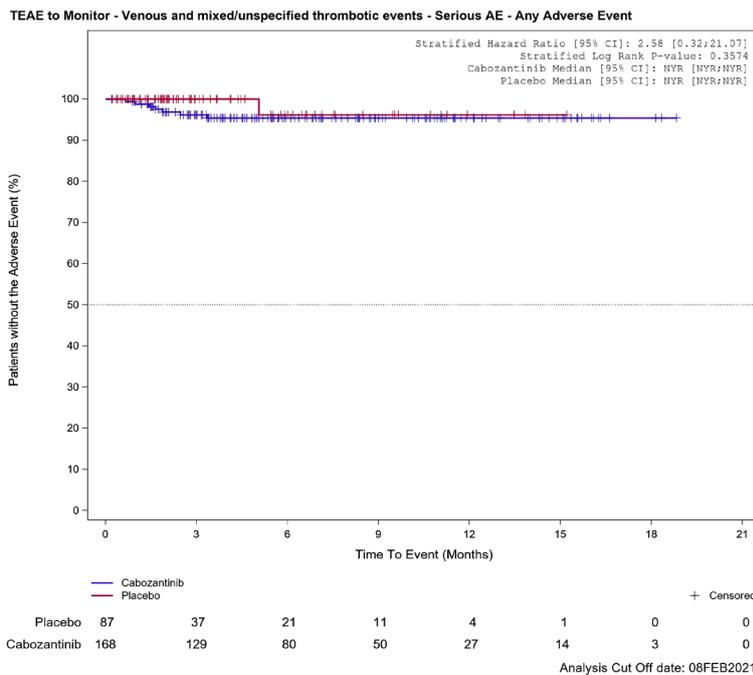


Abbildung G-31: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

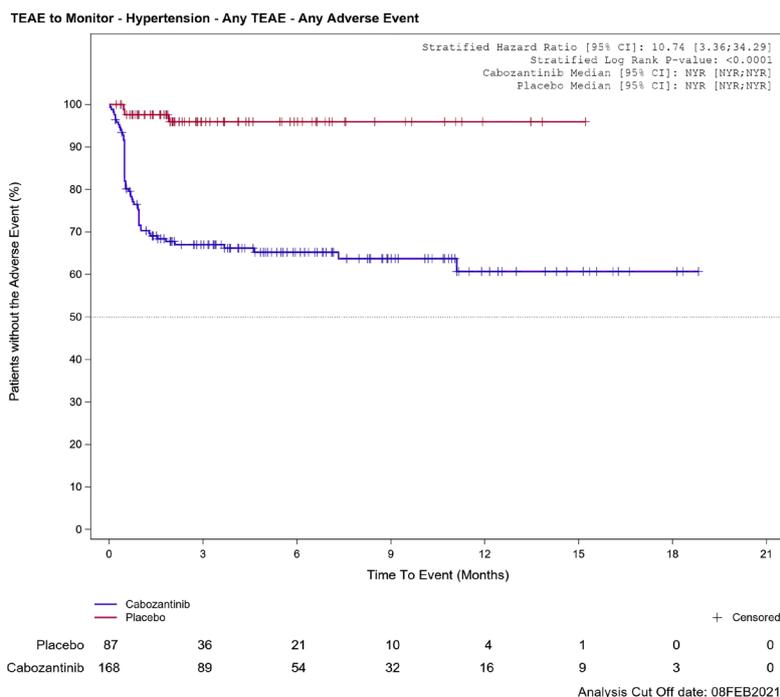


Abbildung G-32: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

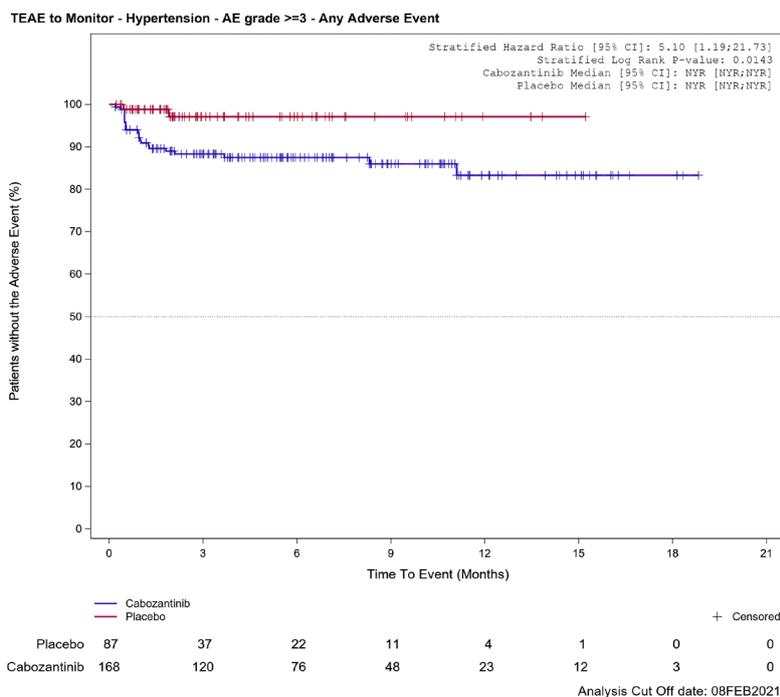


Abbildung G-33: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

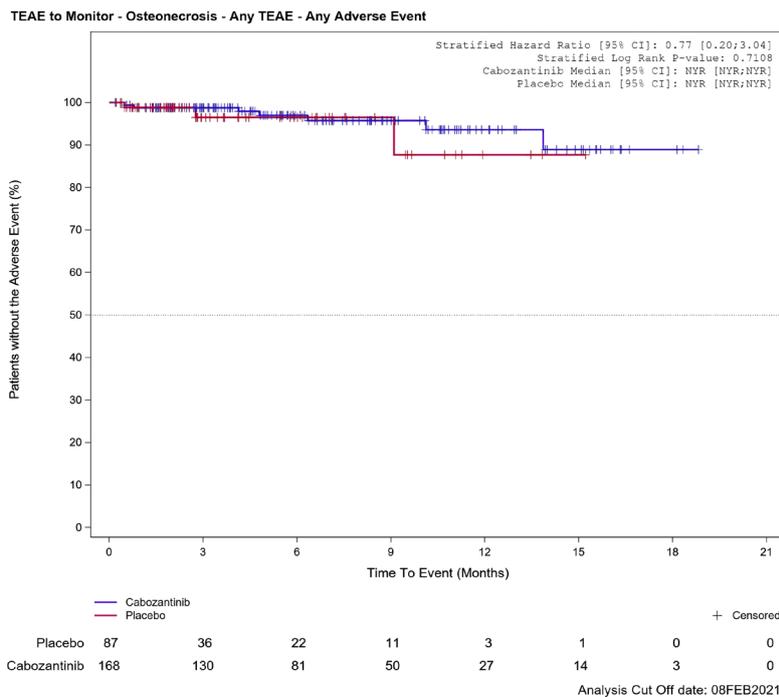


Abbildung G-34: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

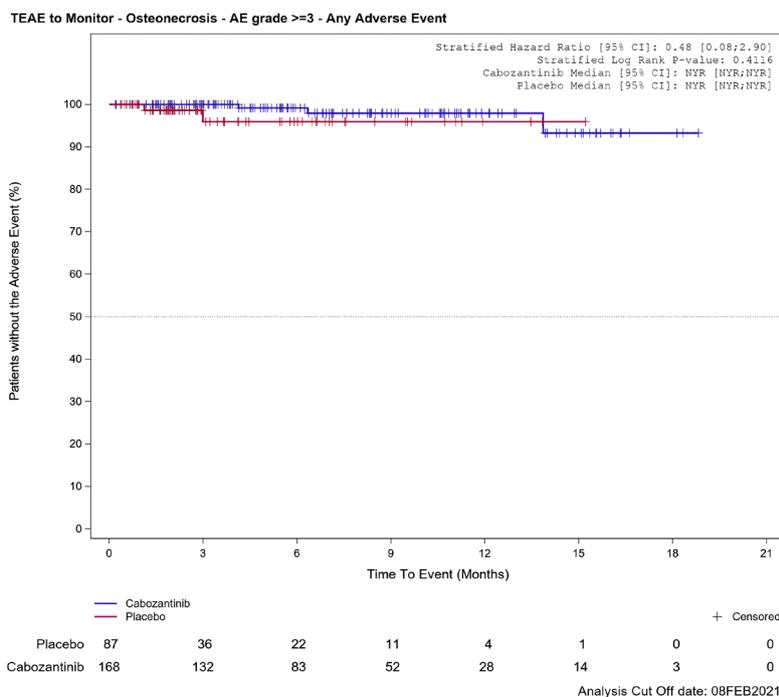


Abbildung G-35: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

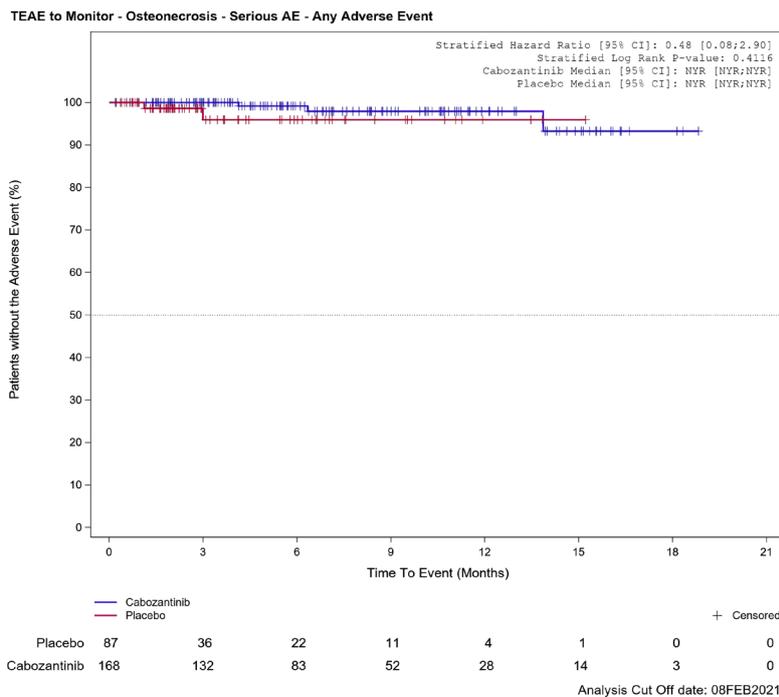


Abbildung G-36: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

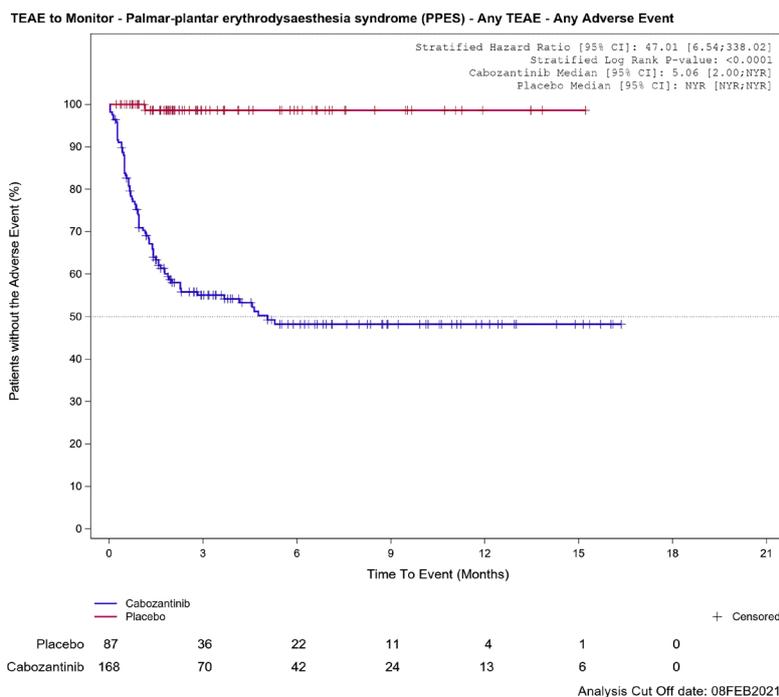


Abbildung G-37: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel





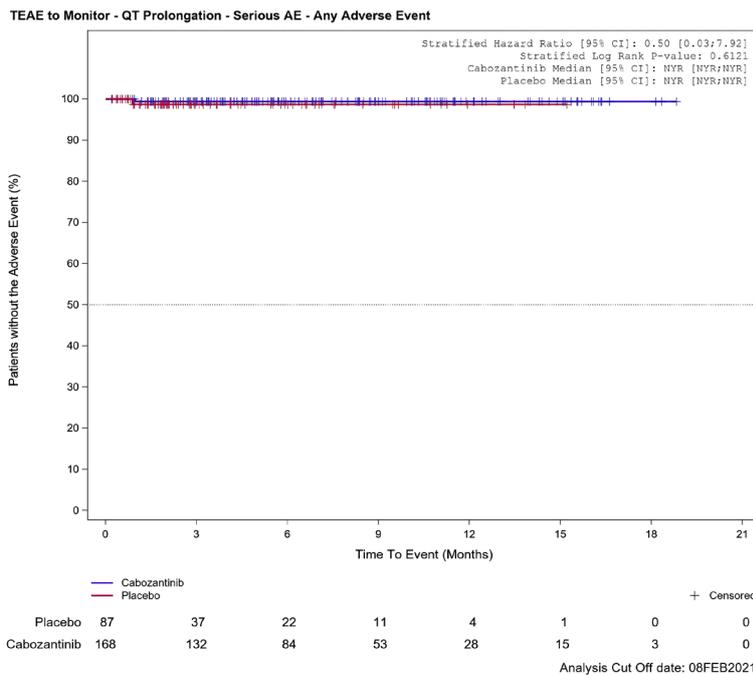


Abbildung G-42: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

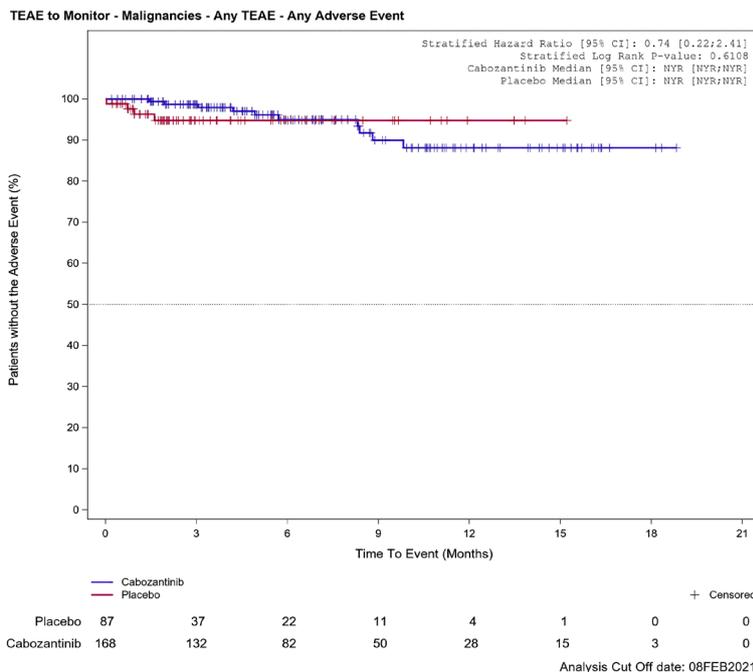


Abbildung G-43: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>1</sup> für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>1</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)



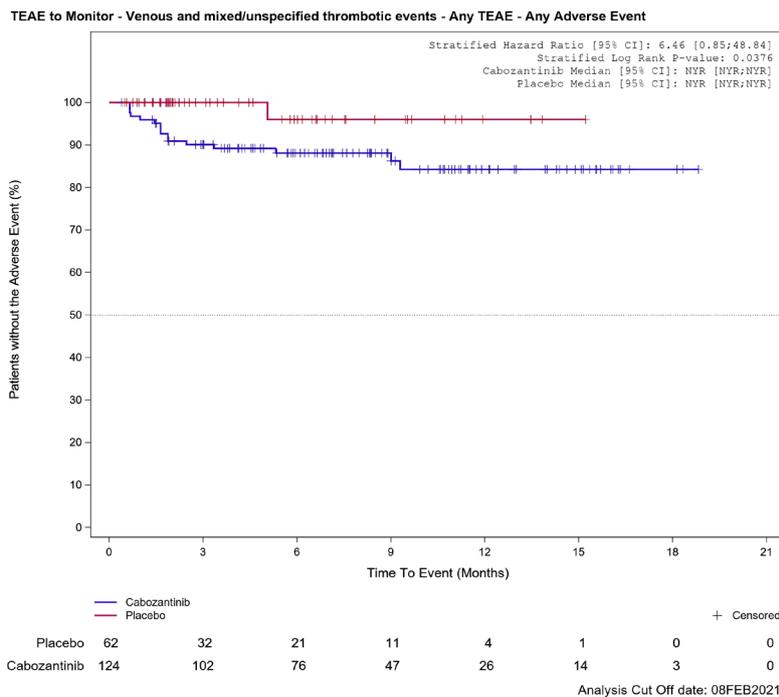


Abbildung G-46: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

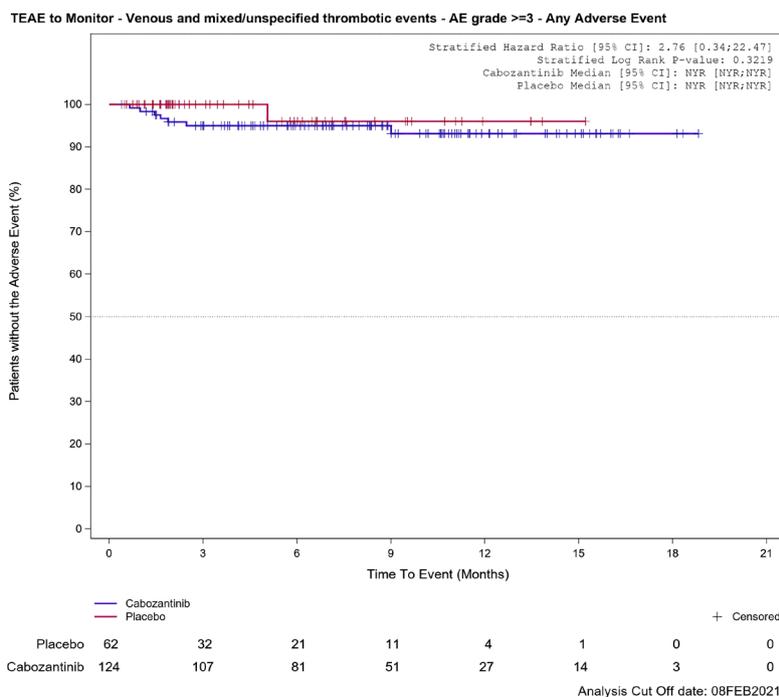


Abbildung G-47: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

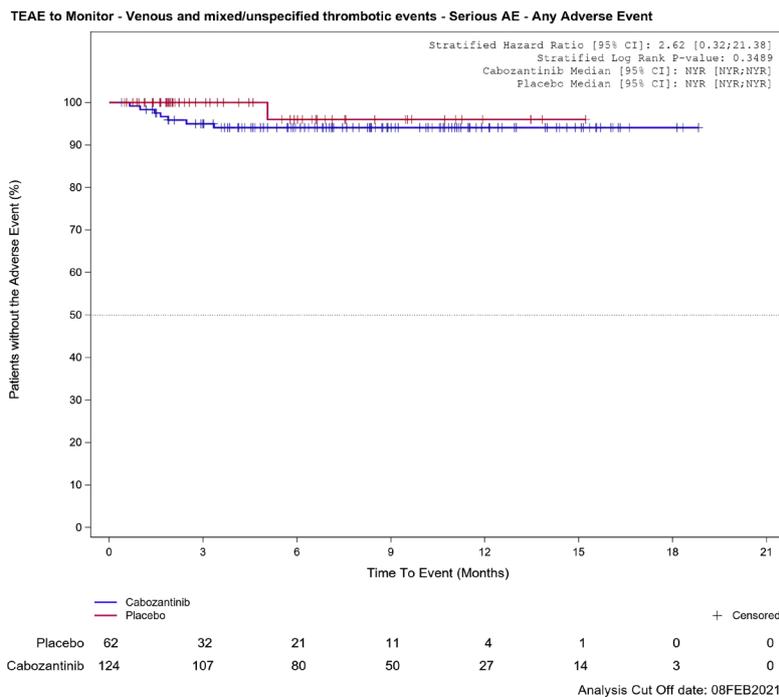


Abbildung G-48: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

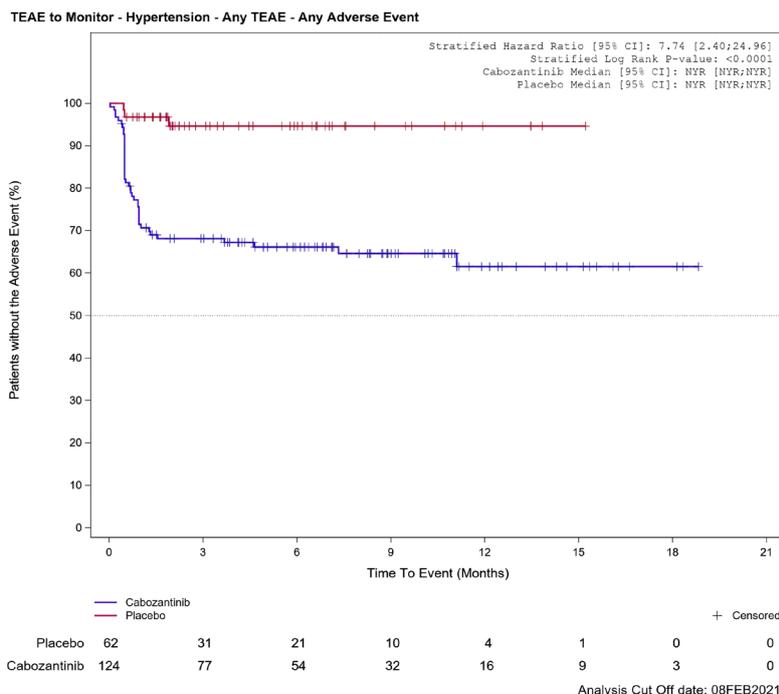


Abbildung G-49: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

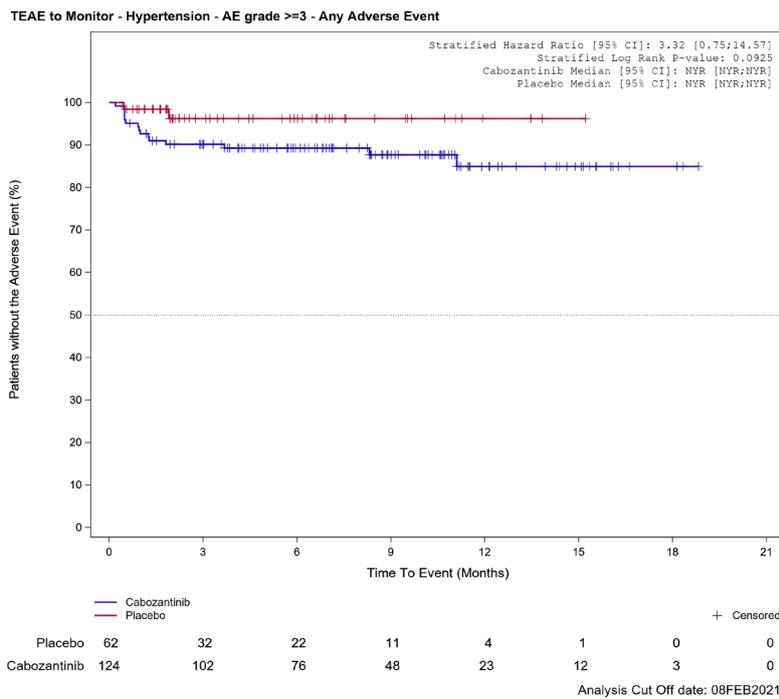


Abbildung G-50: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

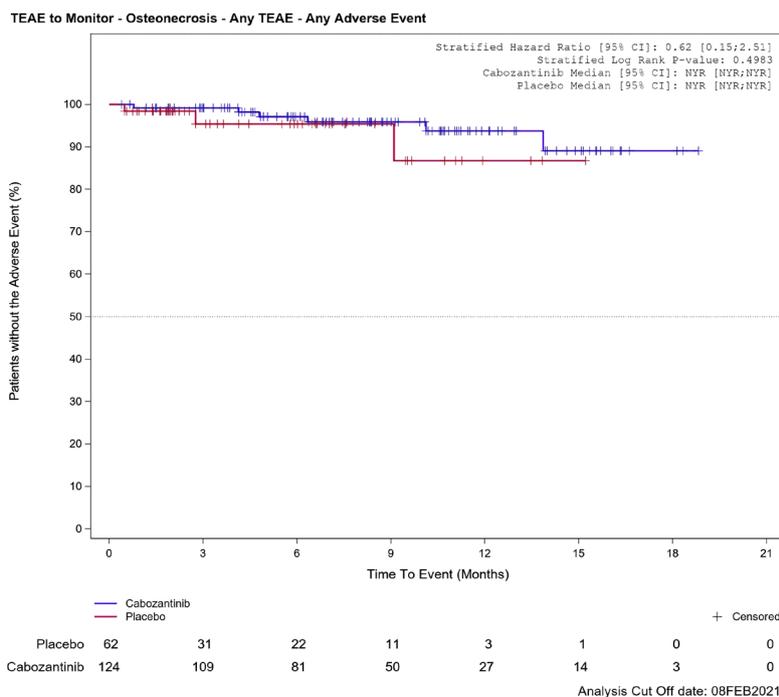


Abbildung G-51: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

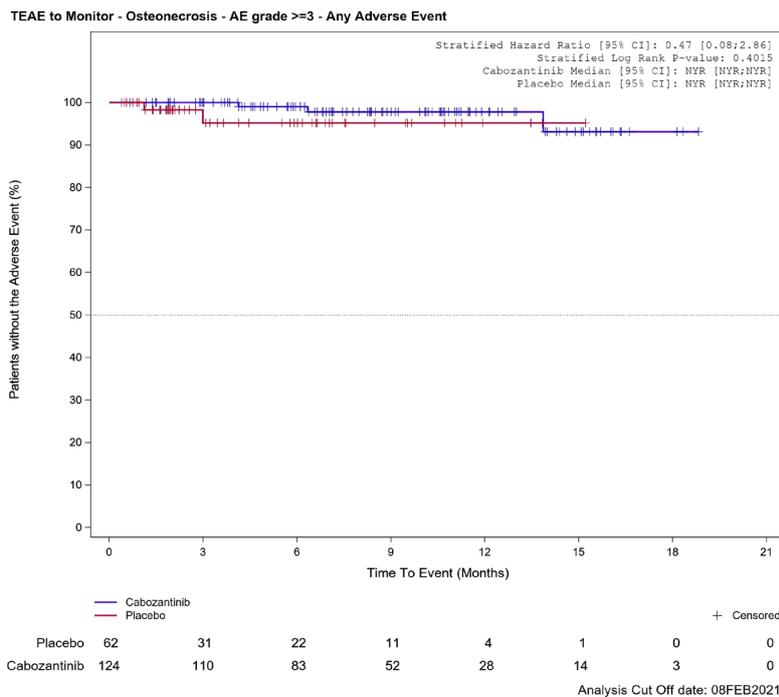


Abbildung G-52: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

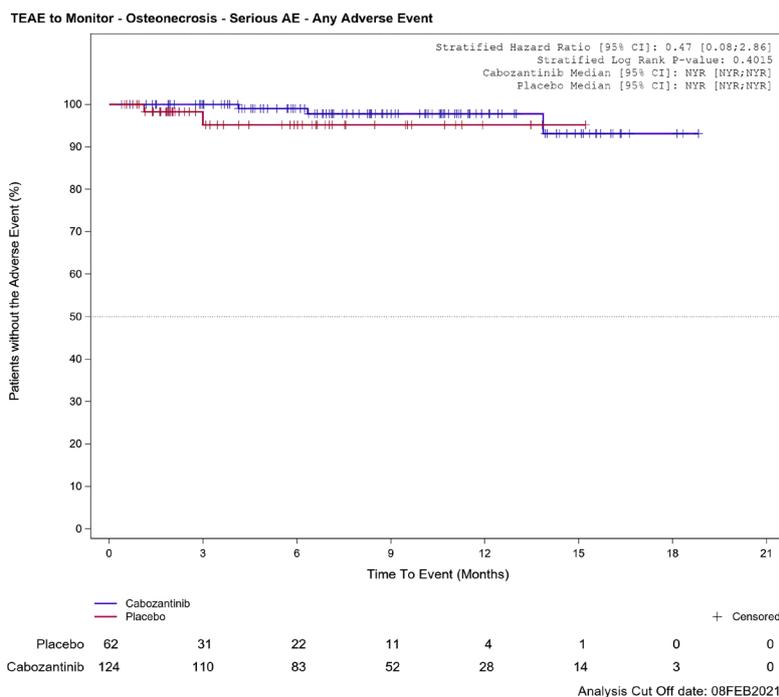


Abbildung G-53: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



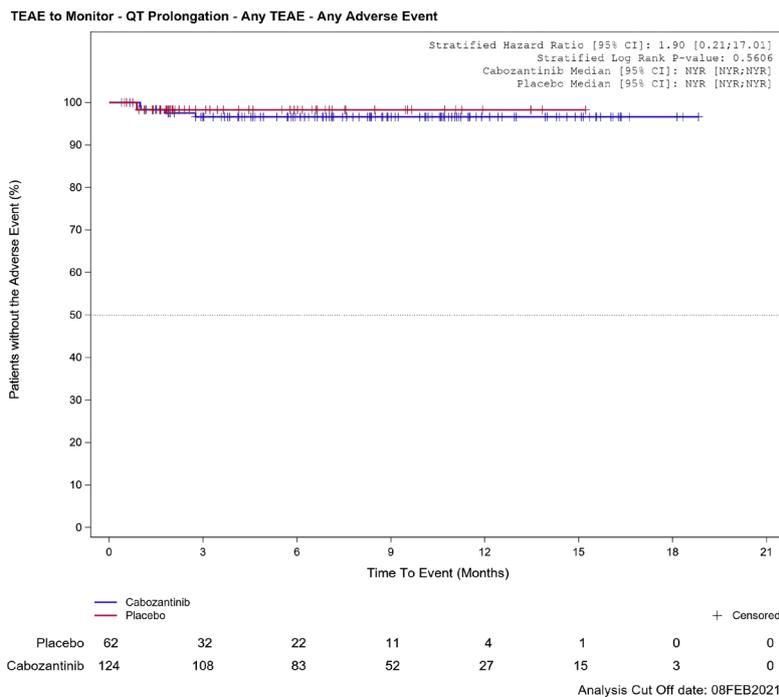


Abbildung G-56: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

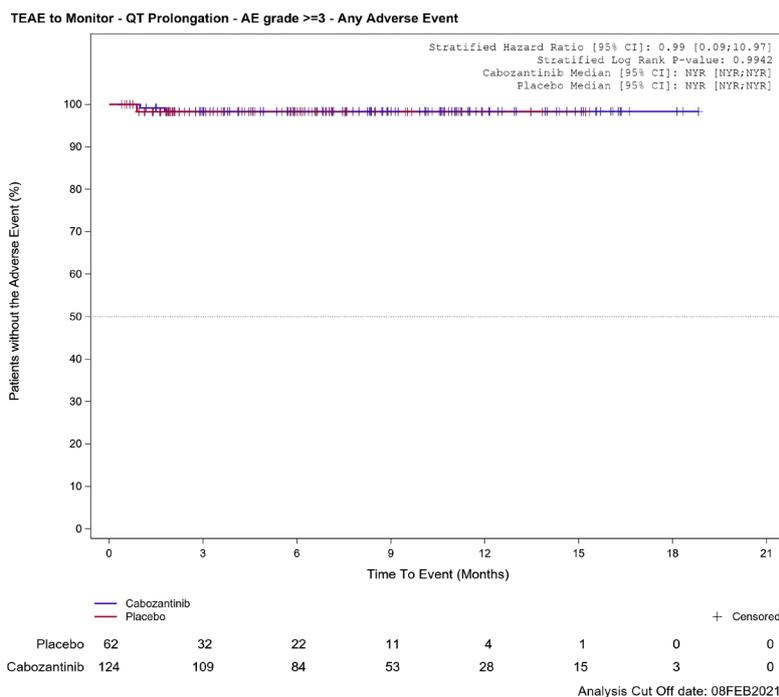


Abbildung G-57: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

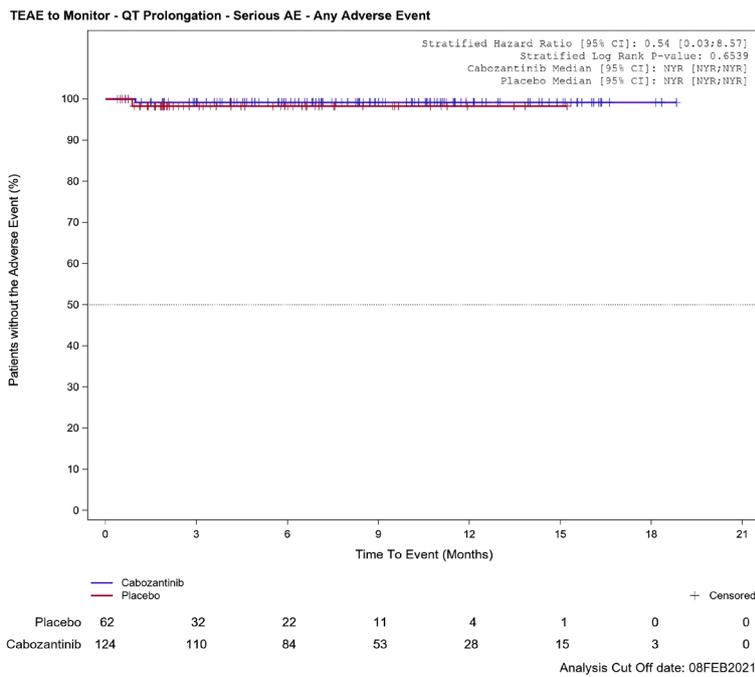


Abbildung G-58: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

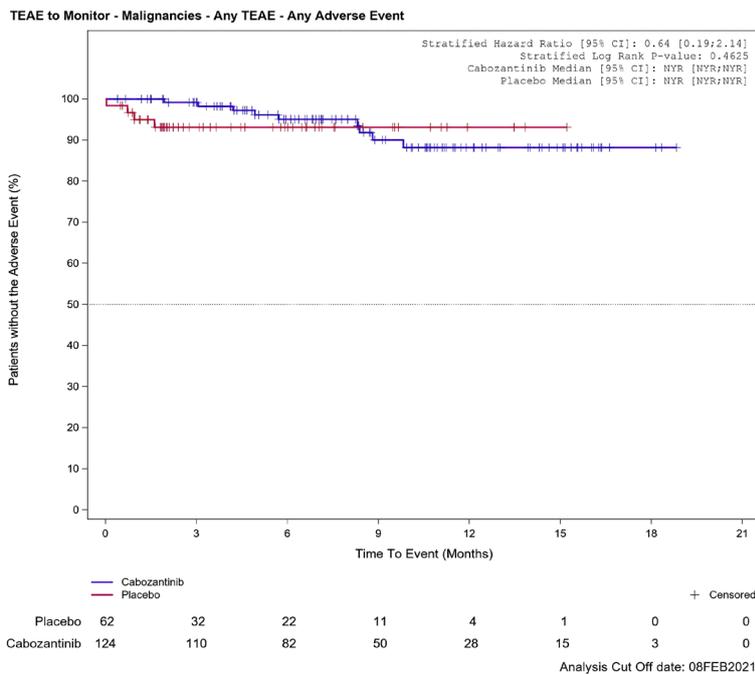


Abbildung G-59: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>4</sup> für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>4</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

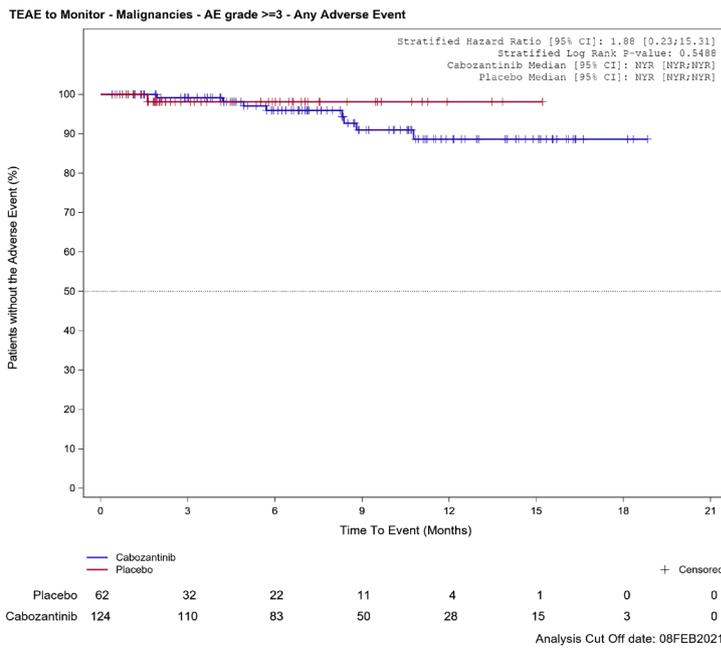


Abbildung G-60: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen<sup>5</sup> für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

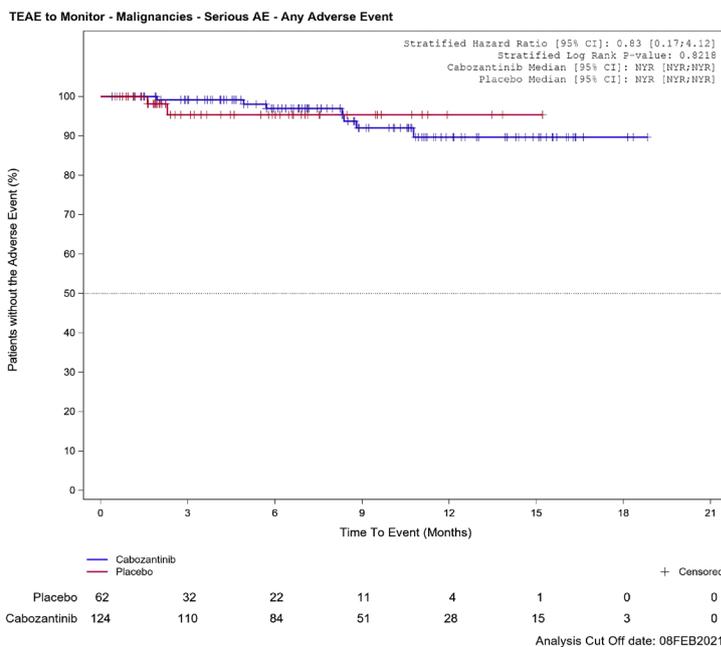


Abbildung G-61: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>6</sup> für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>5</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

<sup>6</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

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

Tabelle G-22: Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	100/168 (59,5 %)	2,30 [1,35; 4,73]	33/87 (37,9 %)	5,68 [2,73; n. e.]	1,51 [1,02; 2,25]	p=0,0386
Asthenie	29/168 (17,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/87 (13,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,50; 1,97]	p=0,9843
Ermüdung	49/168 (29,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/87 (8,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,25 [1,47; 7,19]	p=0,0020
Fieber	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,33 [0,55; 33,97]	p=0,1281
Schleimhautentzündung	29/168 (17,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schmerz	11/168 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/87 (4,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,31; 3,16]	p=0,9843
<b>Augenerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	12/168 (7,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	13,83 [n. e.; n. e.]	1,37 [0,38; 4,90]	p=0,6316
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	83/168 (49,4 %)	5,95 [4,04; 10,02]	30/87 (34,5 %)	n. e. [3,45; n. e.]	1,22 [0,80; 1,85]	p=0,3578
Dysphonie	20/168 (11,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Dyspnoe	23/168 (13,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/87 (18,4 %)	n. e. [7,39; n. e.]	0,47 [0,25; 0,91]	p=0,0215
Husten	16/168 (9,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/87 (19,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,15; 0,61]	p=0,0005
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	110/168 (65,5 %)	1,45 [1,28; 1,91]	11/87 (12,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,54 [3,52; 12,18]	p<0,0001
Alopezie	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,35 [0,55; 34,11]	p=0,1267
Änderungen der Haarfarbe	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Ausschlag	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,81 [0,35; 22,78]	p=0,3121
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-syndrom	79/168 (47,0%)	5,06 [2,00; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	47,01 [6,54; 338,02]	p<0,0001
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamte SOC	35/168 (20,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/87 (5,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,52 [1,38; 9,01]	p=0,0051
Proteinurie	27/168 (16,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,81 [1,62; 28,69]	p=0,0023
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamte SOC	40/168 (23,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/87 (14,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,64; 2,27]	p=0,5706
Anämie	21/168 (12,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/87 (11,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,35; 1,59]	p=0,4398
Neutropenie	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Thrombozytopenie	12/168 (7,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	138/168 (82,1 %)	0,76 [0,56; 0,95]	25/87 (28,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,12 [2,68; 6,32]	p<0,0001
Abdominalschmerz	16/168 (9,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,48 [0,80; 15,16]	p=0,0770
Diarrhö	104/168 (61,9%)	2,73 [1,74; 3,71]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	21,07 [6,68; 66,43]	p<0,0001
Dyspepsie	16/168 (9,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,05 [0,93; 53,36]	p=0,0276
Erbrechen	31/168 (18,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/87 (8,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,76; 3,96]	p=0,1879
Mundtrockenheit	14/168 (8,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,46 [0,85; 49,20]	p=0,0382
Obstipation	21/168 (12,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/87 (6,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,50; 3,15]	p=0,6311
Stomatitis	30/168 (17,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,61 [1,82; 31,86]	p=0,0010
Übelkeit	48/168 (28,6%)	16,76 [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,80 [2,86; 48,64]	p<0,0001

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamte SOC	65/168 (38,7%)	15,67 [9,17; n. e.]	16/87 (18,4%)	n. e. [8,25; n. e.]	1,91 [1,10; 3,31]	p=0,0191
Dysgeusie	21/168 (12,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Kopfschmerzen	18/168 (10,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/87 (4,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,57; 5,10]	p=0,3308
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	67/168 (39,9%)	n. e. [7,33; n. e.]	10/87 (11,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,54 [1,82; 6,89]	p<0,0001
Hypertonie	54/168 (32,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,80 [3,06; 31,36]	p<0,0001
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						
Gesamte SOC	10/168 (6,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/87 (4,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,22; 2,41]	p=0,6108
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	52/168 (31,0%)	16,00 [9,95; n. e.]	15/87 (17,2%)	n. e. [8,48; n. e.]	1,31 [0,73; 2,34]	p=0,3638
Harnwegsinfektion	12/168 (7,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,43; 5,51]	p=0,5100
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	18/168 (10,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/87 (5,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,50; 3,67]	p=0,5565
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	75/168 (44,6%)	7,16 [4,60; n. e.]	26/87 (29,9%)	11,07 [4,80; n. e.]	1,24 [0,79; 1,94]	p=0,3478
Arthralgie	18/168 (10,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/87 (8,0%)	n. e. [11,07; n. e.]	0,97 [0,40; 2,36]	p=0,9546
Muskelspasmen	15/168 (8,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,77 [0,76; 44,01]	p=0,0560
Nackenschmerzen	10/168 (6,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,30; 4,20]	p=0,8540
Rückenschmerzen	14/168 (8,3%)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/87 (9,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,26; 1,52]	p=0,3004

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Schmerz in einer Extremität	11/168 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,35; 4,73]	p=0,6964
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	99/168 (58,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	22/87 (25,3 %)	n. e. [8,31; n. e.]	2,32 [1,46; 3,68]	p=0,0003
Appetit vermindert	52/168 (31,0%)	16,76 [16,76; n. e.]	11/87 (12,6 %)	n. e. [10,15; n. e.]	2,14 [1,11; 4,12]	p=0,0194
Hypokaliämie	17/168 (10,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,06 [0,94; 53,16]	p=0,0271
Hypokalzämie	41/168 (24,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,22 [1,92; 20,11]	p=0,0005
Hypomagnesiämie	28/168 (16,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,65 [1,11; 12,06]	p=0,0223
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	91/168 (54,2%)	3,71 [1,87; 5,59]	16/87 (18,4 %)	n. e. [9,23; n. e.]	3,26 [1,91; 5,55]	p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	43/168 (25,6%)	n. e. [13,77; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,60 [2,56; 43,81]	p<0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,45; 5,96]	p=0,4517
Aspartataminotransferase erhöht	42/168 (25,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,85 [2,62; 44,87]	p<0,0001
Gewicht erniedrigt	36/168 (21,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,87 [1,65; 28,63]	p=0,0021
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	14/168 (8,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,88 [0,90; 52,37]	p=0,0304
Neutrophilenzahl erniedrigt	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,11 [0,52; 32,35]	p=0,1452
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamte SOC	12/168 (7,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/87 (6,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,26; 1,90]	p=0,4907
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	82/124 (66,1%)	2,00 [1,08; 3,75]	27/62 (43,5 %)	5,68 [2,04; n. e.]	1,50 [0,97; 2,33]	p=0,0695

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Asthenie	24/124 (19,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/62 (16,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,45; 2,02]	p=0,9035
Ermüdung	39/124 (31,5%)	n. e. [14,75; n. e.]	6/62 (9,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,98 [1,26; 7,05]	p=0,0091
Schleimhautentzündung	21/124 (16,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Augenerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	10/124 (8,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8%)	13,83 [n. e.; n. e.]	1,14 [0,31; 4,22]	p=0,8445
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	63/124 (50,8%)	6,74 [5,06; n. e.]	26/62 (41,9%)	6,01 [3,22; n. e.]	1,02 [0,65; 1,62]	p=0,9158
Dysphonie	13/124 (10,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Dyspnoe	21/124 (16,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/62 (21,0%)	n. e. [7,39; n. e.]	0,54 [0,27; 1,10]	p=0,0852
Husten	11/124 (8,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/62 (25,8%)	n. e. [6,47; n. e.]	0,20 [0,09; 0,44]	p<0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	82/124 (66,1%)	1,64 [1,38; 2,76]	9/62 (14,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,80 [2,91; 11,56]	p<0,0001
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	61/124 (49,2%)	5,06 [1,91; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamte SOC	28/124 (22,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,92 [1,12; 7,60]	p=0,0215
Proteinurie	21/124 (16,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,59 [1,31; 23,91]	p=0,0085
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamte SOC	29/124 (23,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/62 (14,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,57; 2,59]	p=0,6211
Anämie	15/124 (12,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/62 (14,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,24; 1,32]	p=0,1795

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Thrombozytopenie	10/124 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	103/124 (83,1 %)	0,77 [0,56; 0,99]	21/62 (33,9 %)	n. e. [2,56; n. e.]	3,48 [2,17; 5,59]	p<0,0001
Abdominalschmerz	13/124 (10,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,86 [0,64; 12,69]	p=0,1491
Diarrhö	78/124 (62,9 %)	3,25 [1,81; 4,21]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	15,28 [4,82; 48,46]	p<0,0001
Dyspepsie	13/124 (10,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,78 [0,75; 44,40]	p=0,0563
Erbrechen	25/124 (20,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [0,73; 5,07]	p=0,1801
Mundtrockenheit	13/124 (10,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,08 [0,79; 46,55]	p=0,0476
Obstipation	18/124 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/62 (9,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,42; 2,79]	p=0,8640
Stomatitis	21/124 (16,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,07 [1,19; 21,66]	p=0,0146
Übelkeit	35/124 (28,2 %)	16,76 [16,76; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	16,54 [2,26; 121,03]	p=0,0002
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamte SOC	51/124 (41,1 %)	15,67 [9,17; n. e.]	15/62 (24,2 %)	n. e. [8,25; n. e.]	1,53 [0,86; 2,73]	p=0,1471
Dysgeusie	16/124 (12,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Kopfschmerzen	15/124 (12,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [0,53; 6,48]	p=0,3253
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	51/124 (41,1 %)	n. e. [7,33; n. e.]	9/62 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,94 [1,44; 5,98]	p=0,0018
Hypertonie	41/124 (33,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,29 [2,25; 23,56]	p<0,0001
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	45/124 (36,3 %)	16,00 [9,95; n. e.]	13/62 (21,0 %)	n. e. [8,48; n. e.]	1,30 [0,70; 2,44]	p=0,4020

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Hamwegsinfektion	11/124 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,38; 5,05]	p=0,6135
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	17/124 (13,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,53; 4,80]	p=0,3988
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	64/124 (51,6%)	6,34 [3,94; 13,27]	23/62 (37,1 %)	11,07 [4,63; n. e.]	1,17 [0,72; 1,89]	p=0,5208
Arthralgie	14/124 (11,3%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/62 (9,7 %)	n. e. [11,07; n. e.]	0,83 [0,31; 2,20]	p=0,7107
Muskelspasmen	12/124 (9,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,30 [0,55; 33,41]	p=0,1286
Rückenschmerzen	12/124 (9,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/62 (9,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,27; 1,96]	p=0,5269
Schmerz in einer Extremität	11/124 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,35; 4,76]	p=0,6934
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	74/124 (59,7%)	3,75 [1,87; 6,21]	19/62 (30,6%)	10,15 [7,39; n. e.]	1,99 [1,20; 3,30]	p=0,0069
Appetit vermindert	39/124 (31,5%)	16,76 [n. e.; n. e.]	11/62 (17,7%)	n. e. [10,15; n. e.]	1,52 [0,78; 2,99]	p=0,2175
Hypokaliämie	15/124 (12,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,44 [0,85; 48,94]	p=0,0385
Hypokalzämie	35/124 (28,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	16,45 [2,25; 120,21]	p=0,0002
Hypomagnesiämie	25/124 (20,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,34 [1,00; 11,11]	p=0,0360
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	75/124 (60,5%)	3,02 [1,41; 4,70]	12/62 (19,4%)	n. e. [9,23; n. e.]	3,68 [1,99; 6,78]	p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	37/124 (29,8%)	n. e. [13,77; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/124 (8,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,43 [0,53; 11,10]	p=0,2384
Aspartataminotransferase erhöht	34/124 (27,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	17,45 [2,38; 127,65]	p=0,0001

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Gewicht erniedrigt	31/124 (25,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,17 [1,47; 25,89]	p=0,0045
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12/124 (9,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte  $< 1$  einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.

b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre) nach IxRS.

Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.

Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.

CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus

Die Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang 4-H dargestellt.

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

Tabelle G-23: Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	29/168 (17,3%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,46 [1,30; 22,99]	p=0,0094
Ermüdung	15/168 (8,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	17/168 (10,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/87 (6,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,35; 2,34]	p=0,8382
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	20/168 (11,9%)	n. e. [17,64; n. e.]	1/87 (1,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,67 [1,02; 57,37]	p=0,0191
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	17/168 (10,1%)	n. e. [17,64; n. e.]	0/87 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	29/168 (17,3%)	n. e. [15,67; n. e.]	1/87 (1,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	12,06 [1,64; 88,83]	p=0,0018
Diarrhö	13/168 (7,7%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/87 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	26/168 (15,5%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,96 [1,41; 25,16]	p=0,0057
Hypertonie	20/168 (11,9%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3%)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,55 [1,06; 19,54]	p=0,0253
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	14/168 (8,3%)	n. e. [16,00; n. e.]	3/87 (3,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,39; 5,01]	p=0,6046

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

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	15/168 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,54; 6,49]	p=0,3166
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	27/168 (16,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/87 (5,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,22 [0,85; 5,80]	p=0,0942
Hypokalzämie	13/168 (7,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/87 (2,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,65 [0,60; 11,83]	p=0,1828
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	15/168 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/87 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,83 [0,52; 6,41]	p=0,3398
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	27/124 (21,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,21 [1,23; 22,03]	p=0,0124
Ermüdung	13/124 (10,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	15/124 (12,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/62 (9,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,30; 2,05]	p=0,6136
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	18/124 (14,5 %)	n. e. [17,64; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,78 [0,90; 51,14]	p=0,0318
Palmar-plantares Erythrodysesthesie-syndrom	15/124 (12,1 %)	n. e. [17,64; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamte SOC	8/124 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	22/124 (17,7 %)	n. e. [15,67; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Diarrhö	11/124 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamte SOC	8/124 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [13,17; n. e.]	0,61 [0,18; 2,11]	p=0,4322
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	18/124 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,92 [0,91; 16,95]	p=0,0484
Hypertonie	14/124 (11,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,05 [0,69; 13,50]	p=0,1220
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						
Gesamte SOC	8/124 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,23; 15,31]	p=0,5488
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	13/124 (10,5 %)	n. e. [16,00; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,40; 8,44]	p=0,4223
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	13/124 (10,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,44; 5,42]	p=0,5007
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	21/124 (16,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,20 [0,75; 6,45]	p=0,1411
Hypokalzämie	11/124 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,68 [0,60; 36,43]	p=0,1037
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	14/124 (11,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,65 [0,59; 11,85]	p=0,1860
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte &lt; 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS.</p>						

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT	<p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>					

Die Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle G-24: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>						
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	15/168 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/87 (10,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,21; 1,15]	p=0,0972
Dyspnoe	1/168 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/87 (5,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,06 [0,01; 0,55]	p=0,0009

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

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	11/168 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/87 (1,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,31 [0,55; 33,48]	p=0,1281
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	10/168 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/87 (5,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,19; 1,79]	p=0,3412
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	7/124 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,19; 3,00]	p=0,6896
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	13/124 (10,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/62 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,42 [0,18; 1,01]	p=0,0465
Dyspnoe	1/124 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,07 [0,01; 0,57]	p=0,0010
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	8/124 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						
Gesamte SOC	7/124 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,17; 4,12]	p=0,8218
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	10/124 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,21; 2,34]	p=0,5644
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	8/124 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,28; 6,19]	p=0,7333
a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte < 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.						

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT						
<p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>						

Die Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle G-25: UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv), zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC	7/168 (4,2 %)	0/87 (0,0 %)
Ermüdung	5/168 (3,0 %)	0/87 (0,0 %)
Progression einer Erkrankung	2/168 (1,2 %)	0/87 (0,0 %)
Schmerz	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Tod	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC	2/168 (1,2 %)	1/87 (1,1 %)
Dyspnoe	0/168 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)
Pleuraerguss	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Pneumothorax	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Hautulkus	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamte SOC	3/168 (1,8 %)	0/87 (0,0 %)
Harnretention	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Proteinurie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Thrombozytopenie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC	6/168 (3,6 %)	0/87 (0,0 %)
Abdominalschmerz	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Diarrhö	2/168 (1,2 %)	0/87 (0,0 %)
Dickdarmperforation	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Divertikelperforation	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Stomatitis	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC	4/168 (2,4 %)	0/87 (0,0 %)
Paraparese	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Polyneuropathie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/168 (1,2 %)	0/87 (0,0 %)
Arterielle Blutung	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Vena-cava-superior-Syndrom	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Myelodysplastisches Syndrom	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/168 (1,2 %)	1/87 (1,1 %)
Herz- und Atemstillstand	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Herzstillstand	0/168 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)
Stress-Kardiomyopathie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC	3/168 (1,8 %)	0/87 (0,0 %)
Pneumonie	2/168 (1,2 %)	0/87 (0,0 %)
Rektalabszess	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/168 (1,2 %)	0/87 (0,0 %)
Gelbsucht cholestatisch	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Leberversagen	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Arthralgie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Myalgie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Hyperkalzämie	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Undefinierte SOC</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Undefinierte PT	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Untersuchungen</b>		
Gesamte SOC	3/168 (1,8 %)	0/87 (0,0 %)
Gewicht erniedrigt	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Leberfunktionstest erhöht	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Gesamte SOC	1/168 (0,6 %)	1/87 (1,1 %)
Wirbelfraktur	0/168 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)
Wunddehiszenz	1/168 (0,6 %)	0/87 (0,0 %)
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC	7/124 (5,6 %)	0/62 (0,0 %)
Ermüdung	5/124 (4,0 %)	0/62 (0,0 %)
Progression einer Erkrankung	2/124 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
Schmerz	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Tod	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC	2/124 (1,6 %)	1/62 (1,6 %)
Dyspnoe	0/124 (0,0 %)	1/62 (1,6 %)
Pleuraerguss	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Pneumothorax	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Hautulkus	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamte SOC	3/124 (2,4 %)	0/62 (0,0 %)
Harnretention	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Proteinurie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Thrombozytopenie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC	5/124 (4,0 %)	0/62 (0,0 %)
Abdominalschmerz	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Diarrhö	2/124 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
Dickdarmperforation	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Stomatitis	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC	4/124 (3,2 %)	0/62 (0,0 %)
Paraparese	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Polyneuropathie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/124 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
Arterielle Blutung	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Vena-cava-superior-Syndrom	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Myelodysplastisches Syndrom	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/124 (1,6 %)	1/62 (1,6 %)
Herz- und Atemstillstand	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Herzstillstand	0/124 (0,0 %)	1/62 (1,6 %)
Stress-Kardiomyopathie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC	3/124 (2,4 %)	0/62 (0,0 %)
Pneumonie	2/124 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
Rektalabszess	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gelbsucht cholestatisch	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Arthralgie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Myalgie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Hyperkalzämie	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Untersuchungen</b>		
Gesamte SOC	3/124 (2,4 %)	0/62 (0,0 %)
Gewicht erniedrigt	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Leberfunktionstest erhöht	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Gesamte SOC	1/124 (0,8 %)	1/62 (1,6 %)
Wirbelfraktur	0/124 (0,0 %)	1/62 (1,6 %)
Wunddehiszenz	1/124 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

*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.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt G.2.1.

### G.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt G.3.1.<sup>7</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

---

<sup>16</sup> unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt G.3.1 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

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

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

Tabelle G-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für COSMIC-311 – Teil 1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region I	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region I	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	○	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region I	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Ana logskala; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; ORR: Objektive Ansprechrate; PAS: Primäranalyse-Population; PFS: Progressionsfreies Überleben</p>								

Tabelle G-27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für COSMIC-311 – Teil 2

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>								
COSMIC-311	●	●	○	○	●	●	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrates-Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; ORR: Objektive Ansprechrates; PAS: Primäranalyse-Population; PFS: Progressionsfreies Überleben; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor								

Es werden nur Subgruppenanalysen dargestellt, sofern für beide Arme und jeweils alle Subgruppenausprägungen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Aufgrund geringer Ereigniszahlen ( $n < 10$  in mindestens einem Arm) werden für die folgenden Endpunkte / Datenschnitte keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle G-28: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit der COSMIC-311 Studie

Endpunkt	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population
Objektive Ansprechrate (ORR)	×	×	×	×
×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm $< 10$ Ereignisse aufgetreten sind CCO: Clinical Cutoff; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrate; PAS: Primäranalyse-Population				

Tabelle G-29: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit der COSMIC-311 Studie zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2)

Endpunkt	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population
UE, die zum Therapieabbruch führen	×	×
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen	×	×
Zu überwachende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation	×	×
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Gastrointestinale Perforation	×	×
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation	×	×
Zu überwachende Ereignisse: Fistel	×	×
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Fistel	×	×
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Fistel	×	×
Zu überwachende Ereignisse: Abszess	×	×

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Abszess	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Abszess	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Intra-abdominal- oder Beckenabszess	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Blutung ( $\geq$ Grad 3)	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Blutung ( $\geq$ Grad 3)	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Arterielle thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Wundkomplikationen	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Wundkomplikationen	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Wundkomplikationen	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Hypertonie	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hypertonie	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Hypertonie	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Osteonekrose	x	x

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Proteinurie	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Proteinurie	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Proteinurie	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Diarrhö	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Diarrhö	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Diarrhö	x	x
Zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): QT Verlängerung	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung	x	x
UE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE	x	x
Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hepatotoxische UE	x	x
SUE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE	x	x
UE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen	x	x
Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Nierenversagen	x	x

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population
SUE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen	x	x
UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])	x	x
Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])	x	x
SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])	x	x
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	✓	–
UE nach SOC und PT: Ermüdung	x	x
UE nach SOC und PT: Dyspnoe	✓	–
UE nach SOC und PT: Husten	✓	✓
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	✓	x
UE nach SOC und PT: Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	x	–
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	x	x
UE nach SOC und PT: Proteinurie	x	x
UE nach SOC und PT: Anämie	–	–
UE nach SOC und PT: Diarrhö	x	x
UE nach SOC und PT: Stomatitis	x	x
UE nach SOC und PT: Übelkeit	x	x
UE nach SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems	✓	–
UE nach SOC und PT: Gefäßerkrankungen	✓	x
UE nach SOC und PT: Hypertonie	x	x
UE nach SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	✓	✓

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population	Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population
UE nach SOC und PT: Appetit vermindert	✓	–
UE nach SOC und PT: Hypokalzämie	×	×
UE nach SOC und PT: Hypomagnesiämie	×	×
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	✓	✓
UE nach SOC und PT: Alaninaminotransferase erhöht	×	–
UE nach SOC und PT: Aspartataminotransferase erhöht	×	×
UE nach SOC und PT: Gewicht erniedrigt	×	×
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	×	×
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	×	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	×	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Gefäßerkrankungen	×	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Hypertonie	×	–
SUE nach SOC und PT: Dyspnoe	×	×
<p>×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt</p> <p>–: In der Hauptanalyse Schwellenwert nicht erreicht oder keine signifikanten Effekte</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle G-30 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle G-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für COSMIC-311 – Teil 1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,1109 <sup>a</sup>	p=0,0706 <sup>a</sup>	p=0,9911 <sup>a</sup>	p=0,4342 <sup>a</sup>	p=0,6661 <sup>a</sup>	p=0,8556 <sup>a</sup>	p=0,8556 <sup>a</sup>	p=0,5627 <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,1474	p=0,2205	p=0,5219 <sup>a</sup>	p=0,1686	p=0,8958	p=0,1315 <sup>a</sup>	p=0,1315 <sup>a</sup>	p=0,2354
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,9362 <sup>a</sup>	p=0,2795 <sup>a</sup>	p=0,2167 <sup>a</sup>	p=0,2103 <sup>a</sup>	p=0,3756 <sup>a</sup>	p=0,8729 <sup>a</sup>	p=0,8729 <sup>a</sup>	p=0,0867 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,0323 <sup>a</sup>	p=0,0253 <sup>a</sup>	p=0,4515 <sup>a</sup>	p=0,9334 <sup>a</sup>	p=0,6198 <sup>a</sup>	p=0,3223 <sup>a</sup>	p=0,3223 <sup>a</sup>	p=0,3153 <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,0567	<b>p=0,0358</b>	p=0,4298 <sup>a</sup>	p=0,6969 <sup>a</sup>	p=0,6218 <sup>a</sup>	p=0,1211 <sup>a</sup>	p=0,1211 <sup>a</sup>	p=0,1930
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,6420 <sup>a</sup>	p=0,0060 <sup>a</sup>	p=0,3376 <sup>a</sup>	p=0,0837 <sup>a</sup>	p=0,2916 <sup>a</sup>	p=0,5296 <sup>a</sup>	p=0,5296 <sup>a</sup>	p=0,0900 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,8801	p=0,1042 <sup>a</sup>	p=0,4076 <sup>a</sup>	p=0,1429 <sup>a</sup>	p=0,2947 <sup>a</sup>	p=0,2228 <sup>a</sup>	p=0,2207 <sup>a</sup>	p=0,2665 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,3260	p=0,3416	p=0,6330	p=0,9354	p=0,5709	<b>p=0,0345</b>	<b>p=0,0345</b>	p=0,1729
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,9362 <sup>a</sup>	p=0,2703 <sup>a</sup>	p=0,2167 <sup>a</sup>	p=0,2103 <sup>a</sup>	p=0,3756 <sup>a</sup>	p=0,8729 <sup>a</sup>	p=0,8729 <sup>a</sup>	p=0,0867 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0058</b>	p=0,2443	p=0,2269	p=0,2951	p=0,5174	p=0,5755	p=0,5204	p=0,1144
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0058</b>	p=0,2443	p=0,2269	p=0,2951	p=0,5174	p=0,5755	p=0,5204	p=0,1144
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,2954	p=0,5180	p=0,0391 <sup>a</sup>	p=0,0833 <sup>a</sup>	p=0,2508	p=0,5810 <sup>a</sup>	p=0,4938 <sup>a</sup>	p=0,6097
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,2623 <sup>a</sup>	p=0,6373	p=0,0338 <sup>a</sup>	p=0,0675 <sup>a</sup>	p=0,1849	p=0,6809 <sup>a</sup>	p=0,5838 <sup>a</sup>	p=0,7598
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>								
COSMIC-311	p=0,0797	<b>p=0,0088</b>	p=0,0212 <sup>a</sup>	p=0,5784	p=0,1831	p=0,2669 <sup>a</sup>	p=0,2362 <sup>a</sup>	p=0,1135
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0773	<b>p=0,0081</b>	p=0,0207 <sup>a</sup>	p=0,5688	p=0,1830	p=0,2531 <sup>a</sup>	p=0,2235 <sup>a</sup>	p=0,1060
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
COSMIC-311	p=0,4157	p=0,5239	p=0,3186	p=0,5194	p=0,1100	p=0,7295	p=0,8088	p=0,9616
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe</b>								
COSMIC-311	p=0,2382 <sup>a</sup>	p=0,8766 <sup>a</sup>	p=0,3200 <sup>a</sup>	p=0,1149 <sup>a</sup>	p=0,3922 <sup>a</sup>	p=0,0954 <sup>a</sup>	p=0,0975 <sup>a</sup>	p=0,6690 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten</b>								
COSMIC-311	p=0,0545 <sup>a</sup>	p=0,2518 <sup>a</sup>	p=0,6134 <sup>a</sup>	p=0,0313 <sup>a</sup>	p=0,4799 <sup>a</sup>	p=0,4101 <sup>a</sup>	p=0,6638 <sup>a</sup>	p=0,5790 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
COSMIC-311	p=0,3214 <sup>a</sup>	p=0,1949 <sup>a</sup>	p=0,2025 <sup>a</sup>	p=0,2245 <sup>a</sup>	p=0,8658 <sup>a</sup>	p=0,2987 <sup>a</sup>	p=0,2807 <sup>a</sup>	p=0,1120 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,6240	p=0,5668	p=0,6197 <sup>a</sup>	p=0,1937 <sup>a</sup>	p=0,1491	p=0,7319 <sup>a</sup>	p=0,7836 <sup>a</sup>	p=0,8408
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems</b>								
COSMIC-311	p=0,1646 <sup>a</sup>	p=0,5861 <sup>a</sup>	p=0,2017 <sup>a</sup>	p=0,8997 <sup>a</sup>	p=0,7760 <sup>a</sup>	p=0,6777 <sup>a</sup>	p=0,6552 <sup>a</sup>	p=0,9243 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen</b>								
COSMIC-311	p=0,5869 <sup>a</sup>	p=0,6051 <sup>a</sup>	p=0,9824 <sup>a</sup>	p=0,6371 <sup>a</sup>	p=0,2827 <sup>a</sup>	p=0,1822 <sup>a</sup>	p=0,1894 <sup>a</sup>	p=0,0243 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
COSMIC-311	p=0,0956 <sup>a</sup>	p=0,3536	p=0,4578 <sup>a</sup>	p=0,4162	p=0,3488	p=0,2287	p=0,2654	p=0,3593 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert</b>								
COSMIC-311	p=0,0957 <sup>a</sup>	p=0,3921 <sup>a</sup>	p=0,2535 <sup>a</sup>	p=0,6381 <sup>a</sup>	p=0,8144 <sup>a</sup>	p=0,4877 <sup>a</sup>	p=0,5782 <sup>a</sup>	p=0,0882 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen</b>								
COSMIC-311	p=0,3739 <sup>a</sup>	p=0,0410 <sup>a</sup>	p=0,0297 <sup>a</sup>	p=0,8380 <sup>a</sup>	p=0,6928 <sup>a</sup>	p=0,6968 <sup>a</sup>	p=0,7290 <sup>a</sup>	p=0,4549 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,5684 <sup>a</sup>	p=0,1086 <sup>a</sup>	p=0,6050 <sup>a</sup>	p=0,2525 <sup>a</sup>	p=0,4308 <sup>a</sup>	p=0,2485 <sup>a</sup>	p=0,2485 <sup>a</sup>	p=0,1389 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,2375	p=0,3411	p=0,5397	p=0,7297	p=0,5163	p=0,0667	p=0,0667	p=0,3043
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,9362 <sup>a</sup>	p=0,2703 <sup>a</sup>	p=0,2167 <sup>a</sup>	p=0,2103 <sup>a</sup>	p=0,3756 <sup>a</sup>	p=0,8729 <sup>a</sup>	p=0,8729 <sup>a</sup>	p=0,0867 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0053</b>	p=0,1250	p=0,1206	p=0,0528	p=0,9974	p=0,9739	p=0,9739	p=0,4273
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0053</b>	p=0,1250	p=0,1206	p=0,0528	p=0,9974	p=0,9739	p=0,9739	p=0,4273
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,0535 <sup>a</sup>	p=0,3039	p=0,0638 <sup>a</sup>	p=0,0943 <sup>a</sup>	p=0,2141	p=0,6131 <sup>a</sup>	p=0,6131 <sup>a</sup>	p=0,8231
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0449 <sup>a</sup>	p=0,3942 <sup>a</sup>	p=0,0594 <sup>a</sup>	p=0,0780 <sup>a</sup>	p=0,1536 <sup>a</sup>	p=0,7170 <sup>a</sup>	p=0,7170 <sup>a</sup>	p=0,9969
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>								
COSMIC-311	p=0,0652 <sup>a</sup>	p=0,0397 <sup>a</sup>	p=0,0324 <sup>a</sup>	p=0,1979 <sup>a</sup>	p=0,3875 <sup>a</sup>	p=0,1831 <sup>a</sup>	p=0,1831 <sup>a</sup>	p=0,2359 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0630 <sup>a</sup>	p=0,0364 <sup>a</sup>	p=0,0317 <sup>a</sup>	p=0,1929 <sup>a</sup>	p=0,3879 <sup>a</sup>	p=0,1720 <sup>a</sup>	p=0,1720 <sup>a</sup>	p=0,2211 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten</b>								
COSMIC-311	p=0,0264 <sup>a</sup>	p=0,3975 <sup>a</sup>	p=0,5902 <sup>a</sup>	p=0,1374 <sup>a</sup>	p=0,3268 <sup>a</sup>	p=0,7302 <sup>a</sup>	p=0,7302 <sup>a</sup>	p=0,2545 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,4503	p=0,6090 <sup>a</sup>	p=0,1905 <sup>a</sup>	p=0,1335 <sup>a</sup>	p=0,2644 <sup>a</sup>	p=0,5296 <sup>a</sup>	p=0,5296 <sup>a</sup>	p=0,9391 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
COSMIC-311	p=0,1675 <sup>a</sup>	p=0,6735 <sup>a</sup>	p=0,5331 <sup>a</sup>	p=0,4844 <sup>a</sup>	p=0,9831 <sup>a</sup>	p=0,3333 <sup>a</sup>	p=0,3333 <sup>a</sup>	p=0,2636 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen</b>								
COSMIC-311	p=0,2236 <sup>a</sup>	p=0,0174 <sup>a</sup>	p=0,0713 <sup>a</sup>	p=0,3958 <sup>a</sup>	p=0,9612 <sup>a</sup>	p=0,9859 <sup>a</sup>	p=0,9859 <sup>a</sup>	p=0,8590 <sup>a</sup>
<p>a: Interaktions-p-Wert wird der Vollständigkeit halber angegeben. Da für mindestens eine Ausprägung in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind, werden keine weitergehenden Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäranalyse-Population; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Tabelle G-31: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für COSMIC-311 – Teil 2

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,6139 <sup>a</sup>	p=0,6389 <sup>a</sup>	p=0,8525 <sup>a</sup>	p=0,8027 <sup>a</sup>	p=0,4122 <sup>a</sup>	p=0,2701 <sup>a</sup>	p=0,0660 <sup>a</sup>	p=0,1659 <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,9682 <sup>a</sup>	p=0,9032	p=0,9107	p=0,8414	p=0,1701	p=0,3940 <sup>a</sup>	p=0,7686 <sup>a</sup>	p=0,5908 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTCpro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,0167 <sup>a</sup>	p=0,0455 <sup>a</sup>	p=0,3889 <sup>a</sup>	p=0,5579 <sup>a</sup>	p=0,6170 <sup>a</sup>	p=0,0584 <sup>a</sup>	p=0,9690 <sup>a</sup>	p=0,0183 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,9385 <sup>a</sup>	p=0,9821 <sup>a</sup>	p=0,7928 <sup>a</sup>	p=0,9202 <sup>a</sup>	p=0,7354 <sup>a</sup>	p=0,4617 <sup>a</sup>	p=0,2127 <sup>a</sup>	p=0,6456 <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,8778 <sup>a</sup>	p=0,9818 <sup>a</sup>	p=0,3889	p=0,3984	p=0,3958 <sup>a</sup>	p=0,2998 <sup>a</sup>	p=0,9329 <sup>a</sup>	p=0,6513 <sup>a</sup>
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,1549 <sup>a</sup>	p=0,2852 <sup>a</sup>	p=0,6717 <sup>a</sup>	p=0,6672 <sup>a</sup>	p=0,2656 <sup>a</sup>	p=0,1334 <sup>a</sup>	p=0,8459 <sup>a</sup>	p=0,0316 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,9205 <sup>a</sup>	p=0,8851 <sup>a</sup>	p=0,9526 <sup>a</sup>	p=0,8676 <sup>a</sup>	p=0,7912 <sup>a</sup>	p=0,2289 <sup>a</sup>	p=0,5564 <sup>a</sup>	p=0,3923 <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,6100	p=0,7842	p=0,4247	p=0,3633	p=0,9636	p=0,5810	p=0,6077	p=0,6181
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,0167 <sup>a</sup>	p=0,0455 <sup>a</sup>	p=0,3889 <sup>a</sup>	p=0,5579 <sup>a</sup>	p=0,6170 <sup>a</sup>	p=0,0584 <sup>a</sup>	p=0,9544 <sup>a</sup>	p=0,0183 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	p=0,2650	p=0,3174	p=0,7279	p=0,6711	p=0,5777	p=0,2545	p=0,1904	p=0,0666
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,2650	p=0,3174	p=0,7279	p=0,6711	p=0,5777	p=0,2545	p=0,1904	p=0,0666

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,9334 <sup>a</sup>	p=0,7386 <sup>a</sup>	p=0,9780	p=0,7321	p=0,7017	p=0,7235 <sup>a</sup>	p=0,0657 <sup>a</sup>	p=0,5958 <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,8532 <sup>a</sup>	p=0,7950 <sup>a</sup>	p=0,9840	p=0,7598	p=0,7700	p=0,6870 <sup>a</sup>	p=0,0748 <sup>a</sup>	p=0,5579 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3)</b>								
COSMIC-311	p=0,6377 <sup>a</sup>	p=0,9040 <sup>a</sup>	p=0,8075	p=0,8862	p=0,3585	p=0,8725 <sup>a</sup>	p=0,1976 <sup>a</sup>	p=0,6769 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,6412 <sup>a</sup>	p=0,8980 <sup>a</sup>	p=0,7936	p=0,9023	p=0,3702	p=0,8649 <sup>a</sup>	p=0,1802 <sup>a</sup>	p=0,6873 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
COSMIC-311	p=0,7498 <sup>a</sup>	p=0,9672	p=0,4665	p=0,4428	p=0,7809	p=0,6260 <sup>a</sup>	p=0,0180 <sup>a</sup>	p=0,2043
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe</b>								
COSMIC-311	p=0,0310 <sup>a</sup>	p=0,0304 <sup>a</sup>	p=0,7662 <sup>a</sup>	p=0,4622 <sup>a</sup>	p=0,4796 <sup>a</sup>	p=0,8654 <sup>a</sup>	p=0,0093 <sup>a</sup>	p=0,2604 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten</b>								
COSMIC-311	p=0,2486 <sup>a</sup>	p=0,4909 <sup>a</sup>	p=0,4137 <sup>a</sup>	p=0,2266 <sup>a</sup>	p=0,3652 <sup>a</sup>	p=0,6918 <sup>a</sup>	p=0,4707 <sup>a</sup>	p=0,6973 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
COSMIC-311	p=0,4629 <sup>a</sup>	p=0,8188 <sup>a</sup>	p=0,0986 <sup>a</sup>	p=0,0399 <sup>a</sup>	p=0,7127 <sup>a</sup>	p=0,5032 <sup>a</sup>	p=0,1530 <sup>a</sup>	p=0,0518 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,9572 <sup>a</sup>	p=0,5840 <sup>a</sup>	p=0,6597	p=0,5046	p=0,8776	p=0,0111 <sup>a</sup>	p=0,5472 <sup>a</sup>	<b>p=0,0085</b>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems</b>								
COSMIC-311	p=0,7372 <sup>a</sup>	p=0,9075 <sup>a</sup>	p=0,9910 <sup>a</sup>	p=0,9729 <sup>a</sup>	p=0,0863 <sup>a</sup>	p=0,0622 <sup>a</sup>	p=0,7863 <sup>a</sup>	p=0,0967 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTCpro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen</b>								
COSMIC-311	p=0,2080 <sup>a</sup>	p=0,2172 <sup>a</sup>	p=0,6068 <sup>a</sup>	p=0,7114 <sup>a</sup>	p=0,2182 <sup>a</sup>	p=0,1986 <sup>a</sup>	p=0,6233 <sup>a</sup>	p=0,1935 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
COSMIC-311	p=0,8170 <sup>a</sup>	p=0,6284 <sup>a</sup>	p=0,4889 <sup>a</sup>	p=0,7975	p=0,1223 <sup>a</sup>	p=0,6783 <sup>a</sup>	p=0,4366 <sup>a</sup>	p=0,9441 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert</b>								
COSMIC-311	p=0,1318 <sup>a</sup>	p=0,2422 <sup>a</sup>	p=0,8885 <sup>a</sup>	p=0,7405 <sup>a</sup>	p=0,2484 <sup>a</sup>	p=0,3429 <sup>a</sup>	p=0,3708 <sup>a</sup>	p=0,5074 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen</b>								
COSMIC-311	p=0,6512 <sup>a</sup>	p=0,4942 <sup>a</sup>	p=0,8180 <sup>a</sup>	p=0,6283 <sup>a</sup>	p=0,2136 <sup>a</sup>	p=0,7145 <sup>a</sup>	p=0,9543 <sup>a</sup>	p=0,7594 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>								
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
COSMIC-311	p=0,5697 <sup>a</sup>	p=0,7205 <sup>a</sup>	p=0,7637 <sup>a</sup>	p=0,6806 <sup>a</sup>	p=0,5553 <sup>a</sup>	p=0,4222 <sup>a</sup>	p=0,3479 <sup>a</sup>	p=0,6082 <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
COSMIC-311	p=0,5089	p=0,6905	p=0,5929	p=0,5165	p=0,7984	p=0,4300 <sup>a</sup>	p=0,7394 <sup>a</sup>	p=0,5664
<b>EQ-5D VAS</b>								
COSMIC-311	p=0,0167 <sup>a</sup>	p=0,0455 <sup>a</sup>	p=0,3889 <sup>a</sup>	p=0,5579 <sup>a</sup>	p=0,6170 <sup>a</sup>	p=0,0584 <sup>a</sup>	p=0,9544 <sup>a</sup>	p=0,0183 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	p=0,3320	p=0,4176	p=0,1698	p=0,1530	p=0,5071	p=0,0638	p=0,0382 <sup>a</sup>	<b>p=0,0019</b>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,3320	p=0,4176	p=0,1698	p=0,1530	p=0,5071	p=0,0638	p=0,0382 <sup>a</sup>	<b>p=0,0019</b>

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTCpro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,7909 <sup>a</sup>	p=0,9687 <sup>a</sup>	p=0,6306	p=0,3988	p=0,8291	p=0,7813 <sup>a</sup>	p=0,0088 <sup>a</sup>	p=0,7284 <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,7117 <sup>a</sup>	p=0,9734 <sup>a</sup>	p=0,6760	p=0,4281	p=0,7557 <sup>a</sup>	p=0,7408 <sup>a</sup>	p=0,0107 <sup>a</sup>	p=0,6805 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3)</b>								
COSMIC-311	p=0,8754 <sup>a</sup>	p=0,8374 <sup>a</sup>	p=0,8406	p=0,8171	p=0,6323 <sup>a</sup>	p=0,6933 <sup>a</sup>	p=0,0414 <sup>a</sup>	p=0,8828 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,8692 <sup>a</sup>	p=0,8418 <sup>a</sup>	p=0,8250	p=0,8350	p=0,6527 <sup>a</sup>	p=0,6864 <sup>a</sup>	p=0,0361 <sup>a</sup>	p=0,8941 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten</b>								
COSMIC-311	p=0,1282 <sup>a</sup>	p=0,3246 <sup>a</sup>	p=0,5248 <sup>a</sup>	p=0,3181 <sup>a</sup>	p=0,5368 <sup>a</sup>	p=0,3833 <sup>a</sup>	p=0,7082 <sup>a</sup>	p=0,4302 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,5563 <sup>a</sup>	p=0,7767 <sup>a</sup>	p=0,9747	p=0,8066 <sup>a</sup>	p=0,5959 <sup>a</sup>	p=0,0011 <sup>a</sup>	p=0,8097 <sup>a</sup>	p=0,0001 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
COSMIC-311	p=0,8294 <sup>a</sup>	p=0,9470 <sup>a</sup>	p=0,6041 <sup>a</sup>	p=0,9436 <sup>a</sup>	p=0,2939 <sup>a</sup>	p=0,6986 <sup>a</sup>	p=0,7808 <sup>a</sup>	p=0,9283 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen</b>								
COSMIC-311	p=0,8102 <sup>a</sup>	p=0,9098 <sup>a</sup>	p=0,4305 <sup>a</sup>	p=0,5993 <sup>a</sup>	p=0,0567 <sup>a</sup>	p=0,6283 <sup>a</sup>	p=0,2277 <sup>a</sup>	p=0,3316 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<p>a: Interaktions-p-Wert wird der Vollständigkeit halber angegeben. Da für m mindestens eine Ausprägung in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind, werden keine weitergehenden Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäranalyse-Population; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor</p>								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikanter Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden anschließend dargestellt.

Tabelle G-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>						
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS); Subgruppe: Geschlecht</b>						
weiblich	12/35 (34,3 %)	n. e. [4,67; n. e.]	15/21 (71,4 %)	4,44 [1,77; 7,16]	0,36 [0,17; 0,78]	p=0,0066
männlich	13/32 (40,6 %)	n. e. [5,49; n. e.]	12/12 (100 %)	1,81 [1,02; 1,94]	0,13 [0,05; 0,31]	p<0,0001
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>						
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS); Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS)</b>						
ja	51/109 (46,8 %)	5,82 [5,42; 9,26]	45/55 (81,8 %)	1,94 [1,77; 3,65]	0,27 [0,18; 0,42]	p<0,0001

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
nein	11/61 (18,0%)	16,56 [11,04; n. e.]	24/33 (72,7%)	3,15 [1,87; 5,52]	0,12 [0,05; 0,25]	p<0,0001
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS); Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)</b>						
ja	51/108 (47,2%)	5,82 [5,42; 9,26]	45/55 (81,8%)	1,94 [1,77; 3,65]	0,27 [0,18; 0,42]	p<0,0001
nein	11/62 (17,7%)	16,56 [11,04; n. e.]	24/33 (72,7%)	3,15 [1,87; 5,52]	0,12 [0,05; 0,25]	p<0,0001

a : Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate) und ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte < 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.

b: Der p-Wert beruht auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized controlled trial

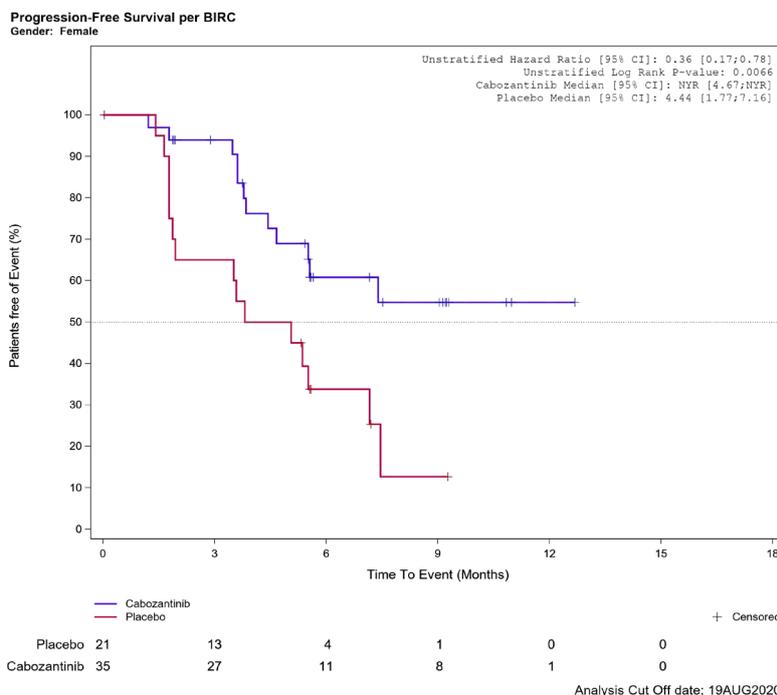


Abbildung G-62: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

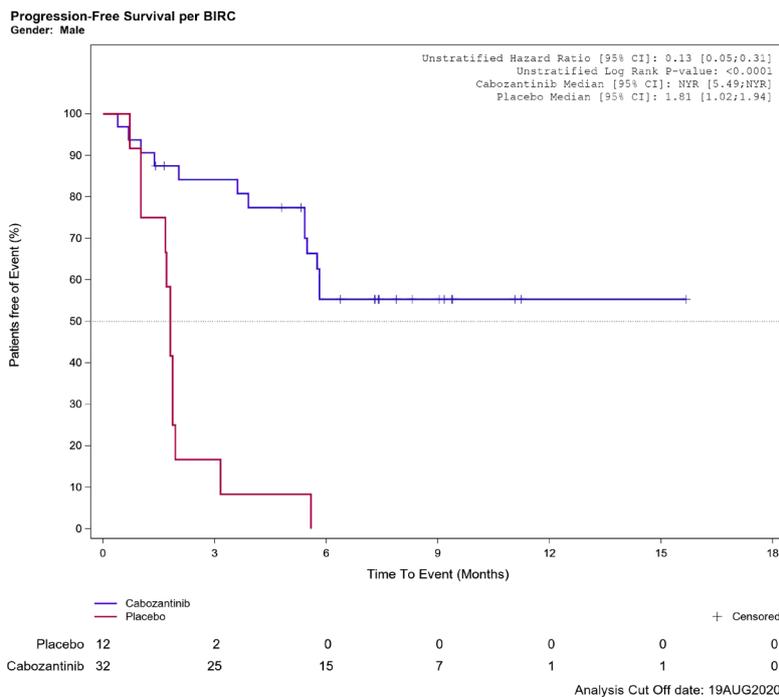


Abbildung G-63: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

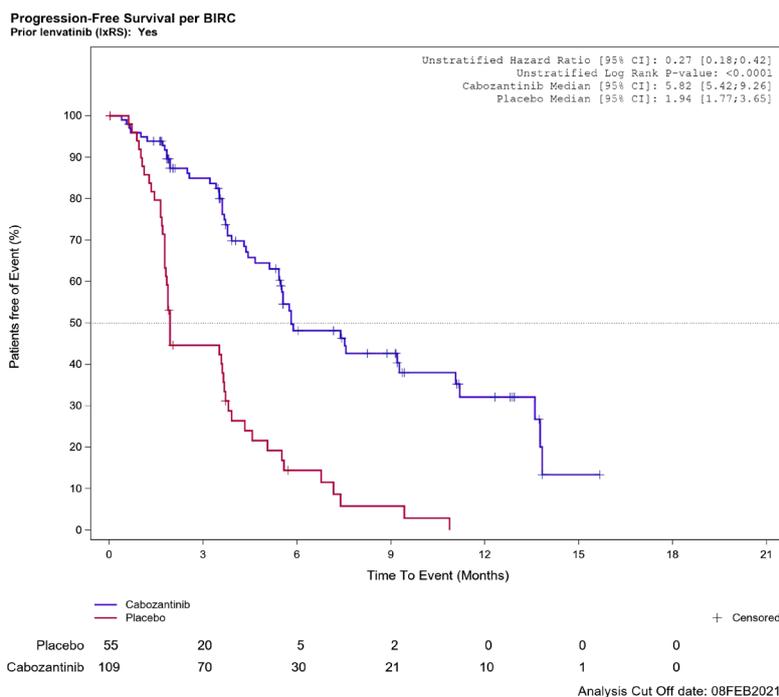


Abbildung G-64: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

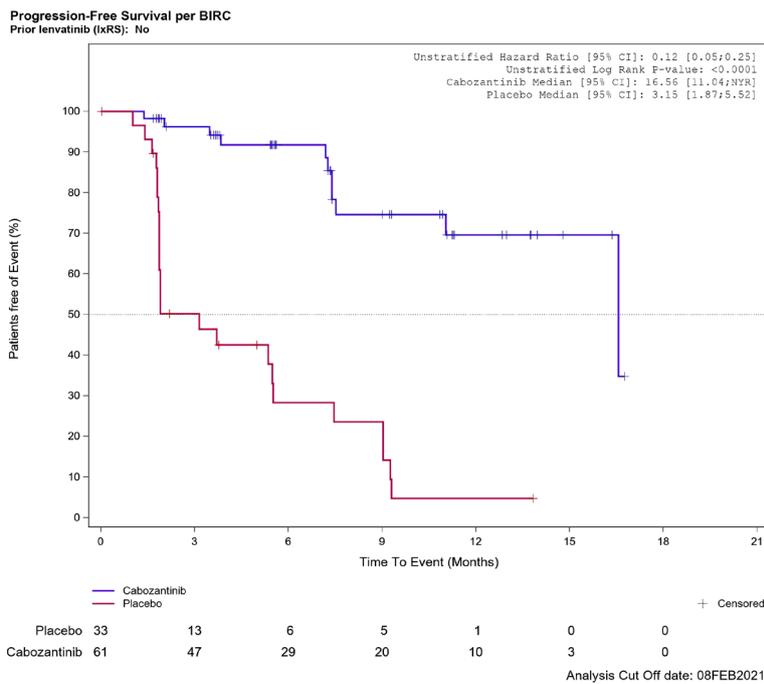


Abbildung G-65: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

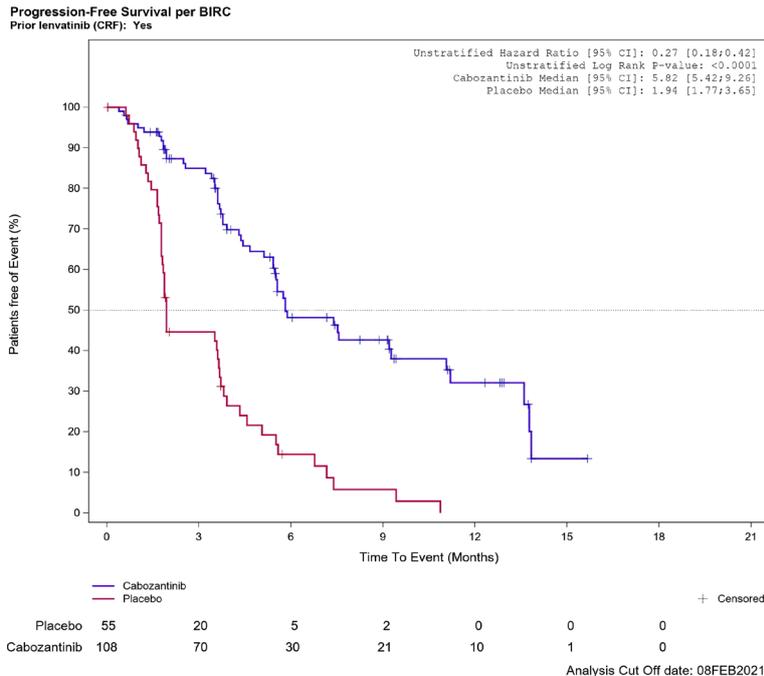


Abbildung G-66: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

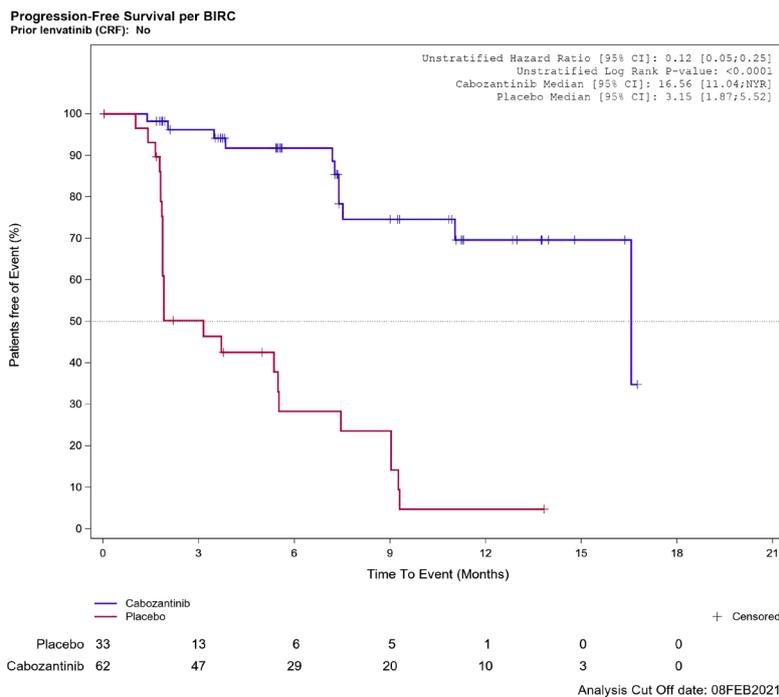


Abbildung G-67: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subgruppe: Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle G-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population</b>						
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	84/86 (97,7 %)	0,39 [0,26; 0,49]	40/43 (93,0 %)	0,49 [0,36; 0,56]	1,26 [0,86; 1,85]	p=0,2516
> 65 Jahre	81/82 (98,8 %)	0,36 [0,26; 0,46]	34/44 (77,3 %)	0,92 [0,46; 1,38]	2,88 [1,87; 4,45]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	84/86 (97,7 %)	0,39 [0,26; 0,49]	40/43 (93,0 %)	0,49 [0,36; 0,56]	1,26 [0,86; 1,85]	p=0,2516
> 65 Jahre	81/82 (98,8 %)	0,36 [0,26; 0,46]	34/44 (77,3 %)	0,92 [0,46; 1,38]	2,88 [1,87; 4,45]	p<0,0001

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

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht</b>						
weiblich	64/86 (74,4 %)	1,64 [1,05; 2,56]	10/48 (20,8 %)	13,17 [13,17; n. e.]	4,54 [2,33; 8,85]	p<0,0001
männlich	56/82 (68,3 %)	2,83 [1,64; 5,32]	16/39 (41,0 %)	3,71 [2,79; n. e.]	1,38 [0,79; 2,42]	p=0,2539
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht</b>						
weiblich	64/86 (74,4 %)	1,64 [1,05; 2,56]	10/48 (20,8 %)	13,17 [13,17; n. e.]	4,54 [2,33; 8,85]	p<0,0001
männlich	56/82 (68,3 %)	2,83 [1,64; 5,36]	16/39 (41,0 %)	3,71 [2,79; n. e.]	1,37 [0,78; 2,40]	p=0,2721
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)</b>						
ja	97/123 (78,9 %)	0,69 [0,53; 0,95]	15/66 (22,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,60 [3,24; 9,67]	p<0,0001
nein	41/45 (91,1 %)	0,95 [0,69; 1,35]	10/21 (47,6 %)	1,51 [0,43; n. e.]	1,61 [0,80; 3,25]	p=0,1784
<b>Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population</b>						
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	61/63 (96,8 %)	0,43 [0,26; 0,49]	29/30 (96,7 %)	0,49 [0,39; 0,56]	1,10 [0,70; 1,72]	p=0,6987
> 65 Jahre	61/61 (100 %)	0,39 [0,26; 0,49]	27/32 (84,4 %)	0,76 [0,33; 1,41]	2,88 [1,73; 4,78]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)</b>						
ja	85/87 (97,7 %)	0,36 [0,23; 0,49]	43/49 (87,8 %)	0,72 [0,49; 0,95]	2,09 [1,43; 3,04]	p<0,0001
nein	37/37 (100 %)	0,49 [0,39; n. e.]	13/13 (100 %)	0,20 [0,03; 0,46]	0,68 [0,35; 1,32]	p=0,2909
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	61/63 (96,8 %)	0,43 [0,26; 0,49]	29/30 (96,7 %)	0,49 [0,39; 0,56]	1,10 [0,70; 1,72]	p=0,6987
> 65 Jahre	61/61 (100 %)	0,39 [0,26; 0,49]	27/32 (84,4 %)	0,76 [0,33; 1,41]	2,88 [1,73; 4,78]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)</b>						
ja	85/87 (97,7 %)	0,36 [0,23; 0,49]	43/49 (87,8 %)	0,72 [0,49; 0,95]	2,09 [1,43; 3,04]	p<0,0001

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
nein	37/37 (100 %)	0,49 [0,39; n. e.]	13/13 (100 %)	0,20 [0,03; 0,46]	0,68 [0,35; 1,32]	p=0,2909

a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate) und ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte < 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.

b: Der p-Wert beruht auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.

Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.

CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PAS: Primäranalyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

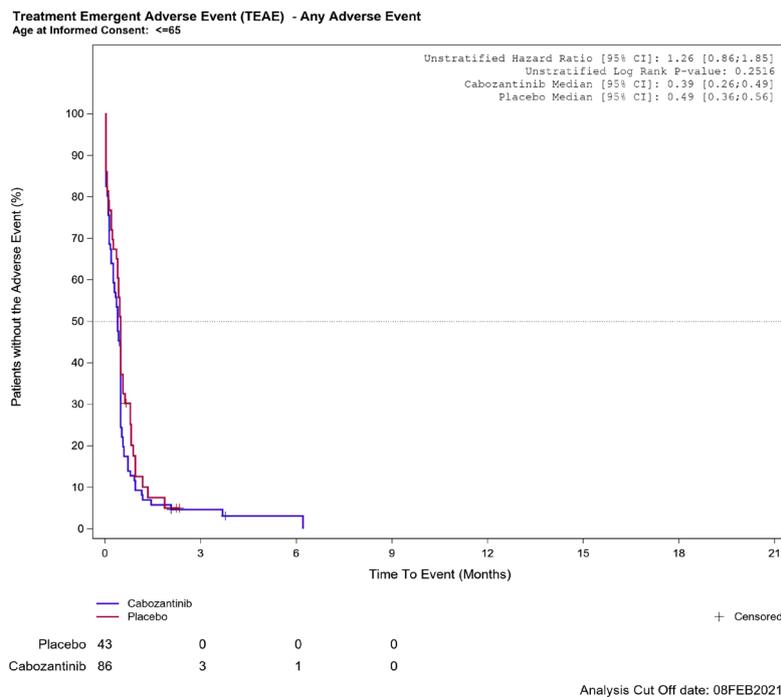


Abbildung G-68: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (≤ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

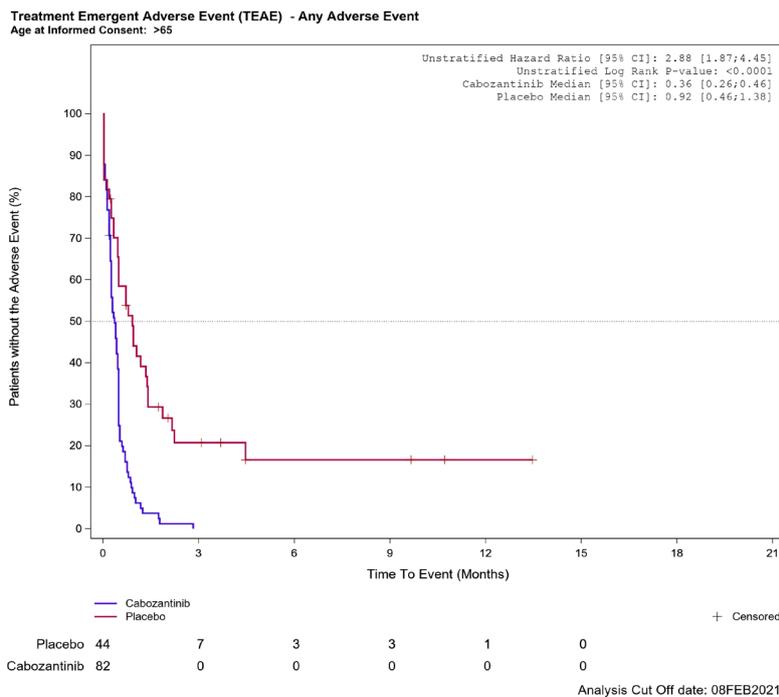


Abbildung G-69: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

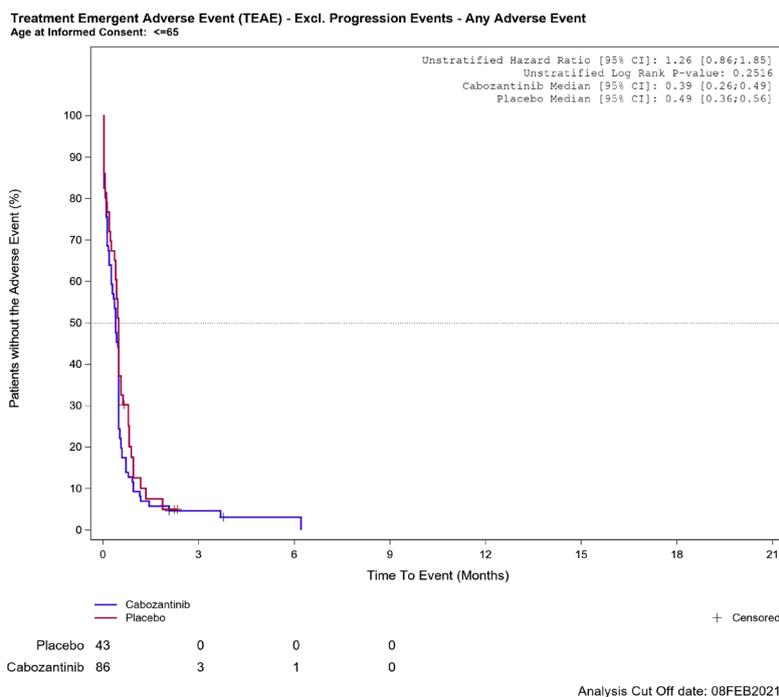


Abbildung G-70: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≤ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

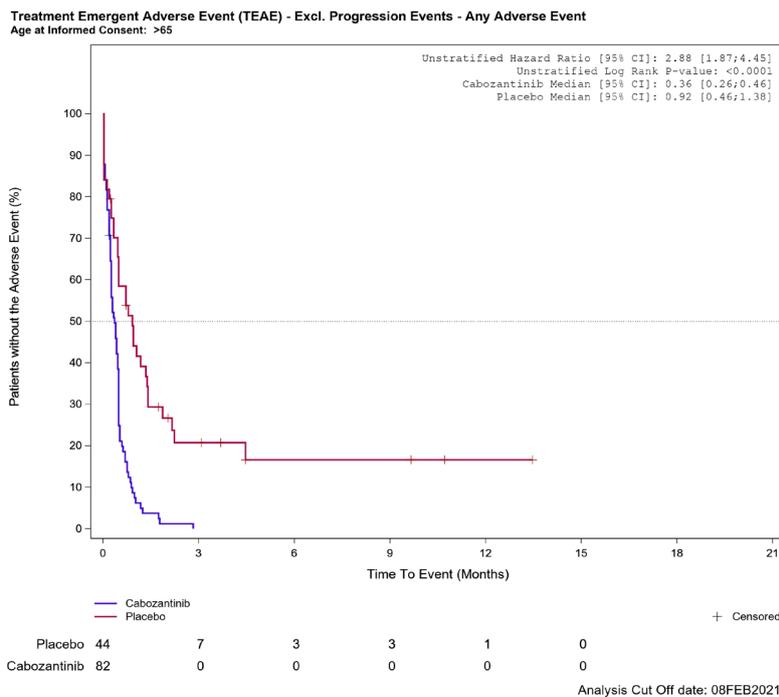


Abbildung G-71: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

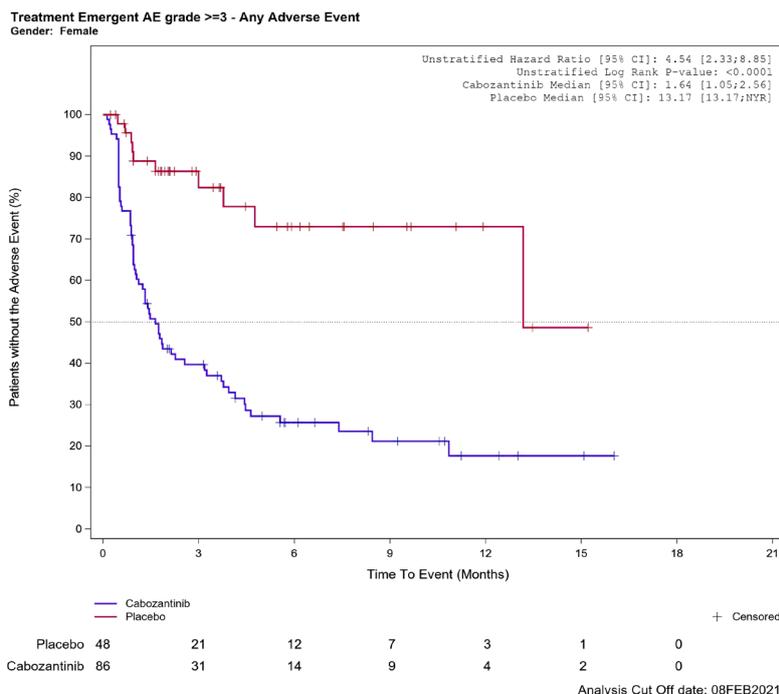


Abbildung G-72: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

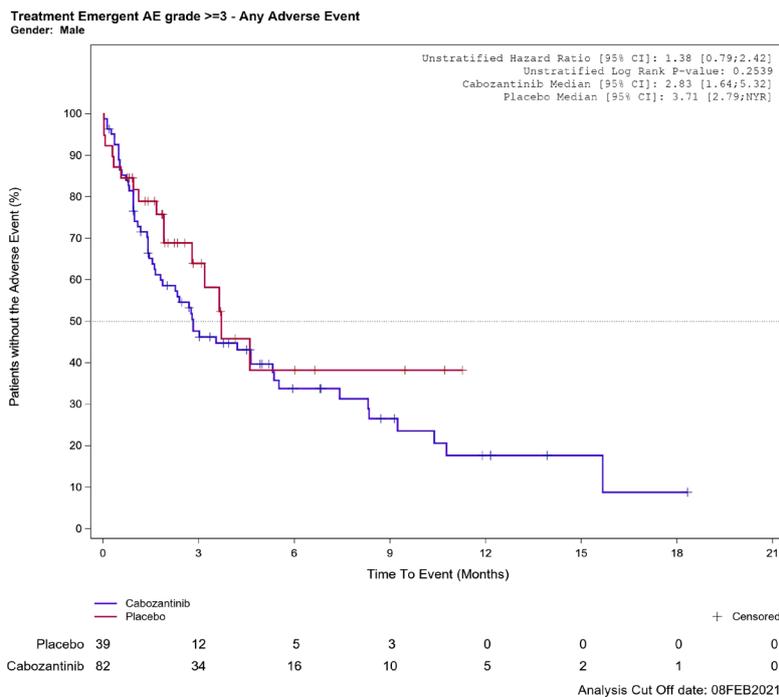


Abbildung G-73: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

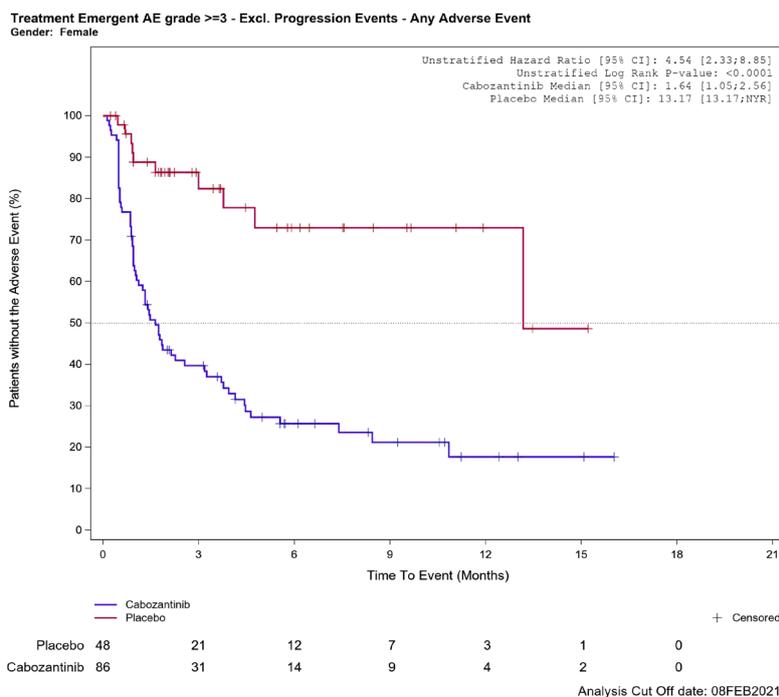


Abbildung G-74: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

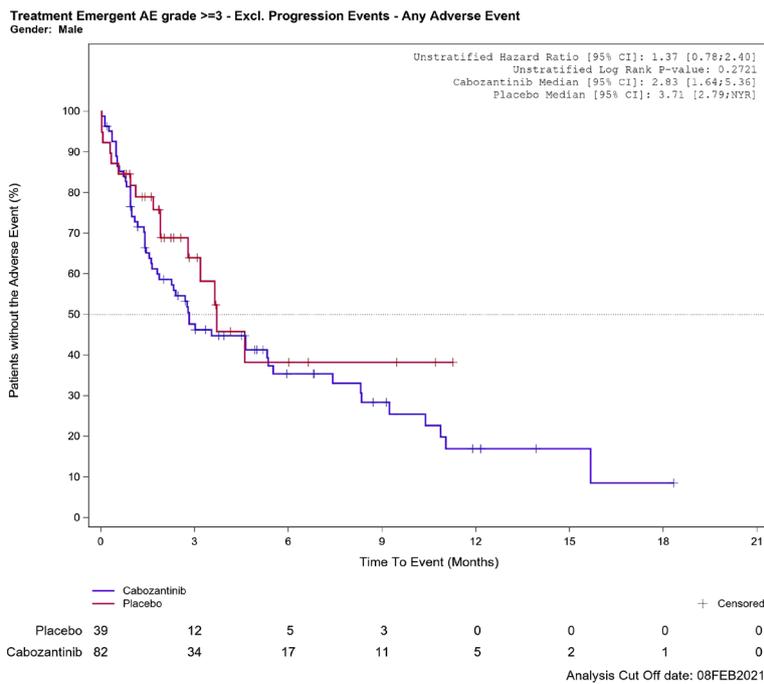


Abbildung G-75: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

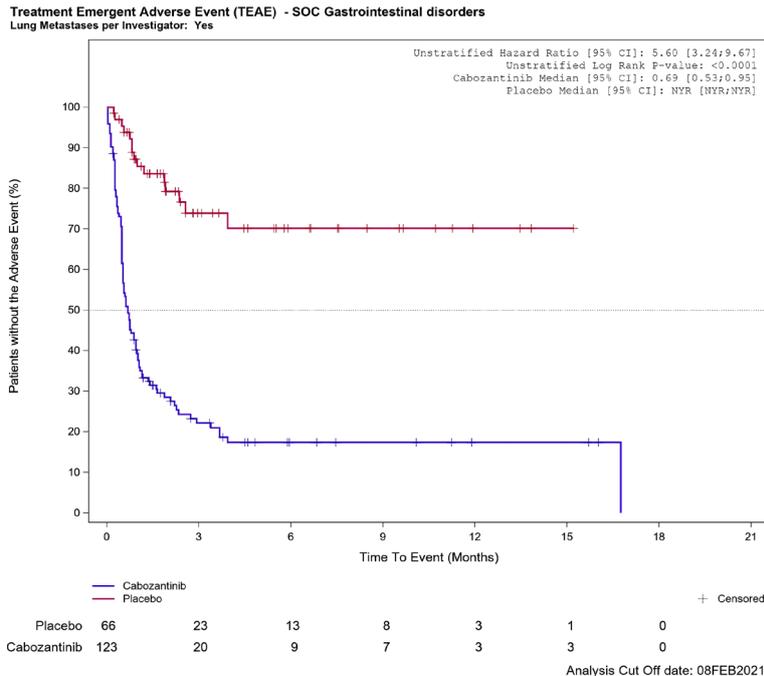


Abbildung G-76: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

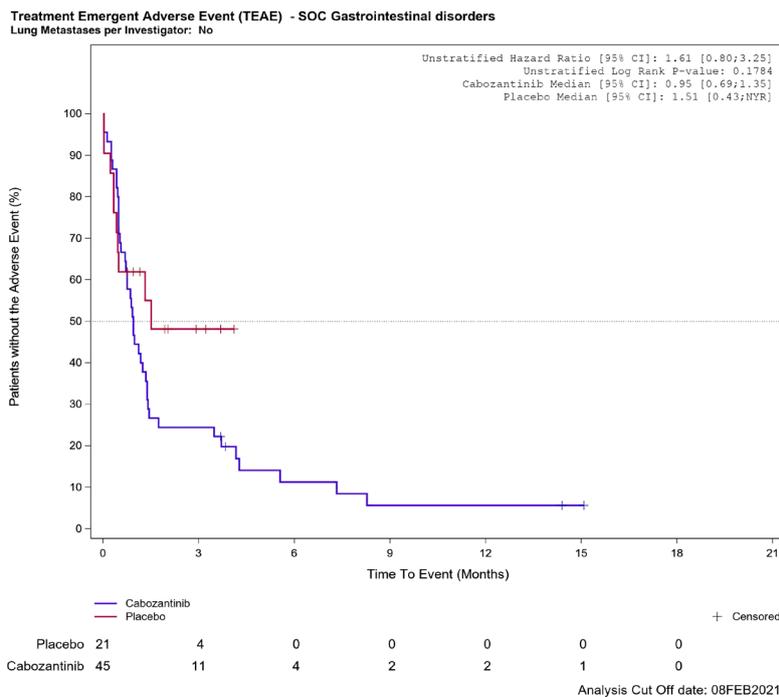


Abbildung G-77: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

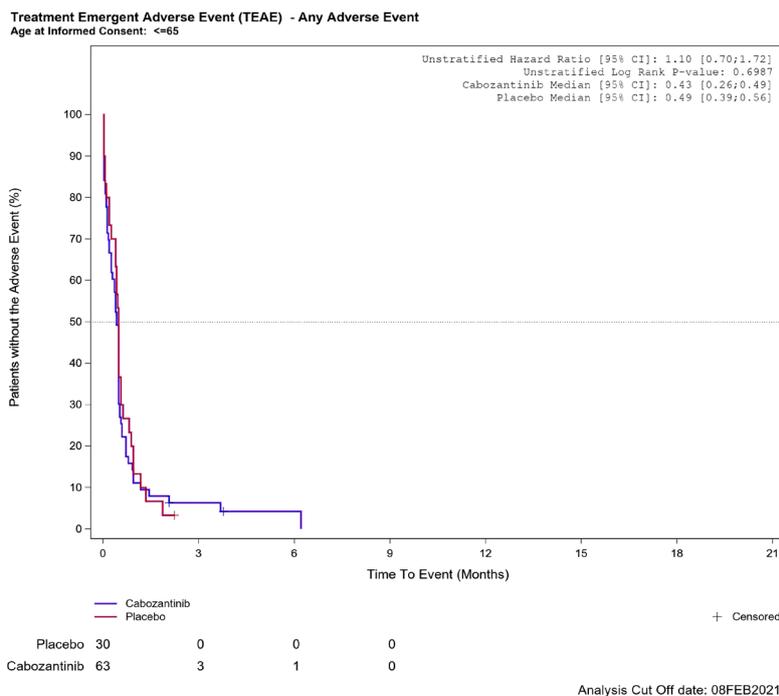


Abbildung G-78: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (≤ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

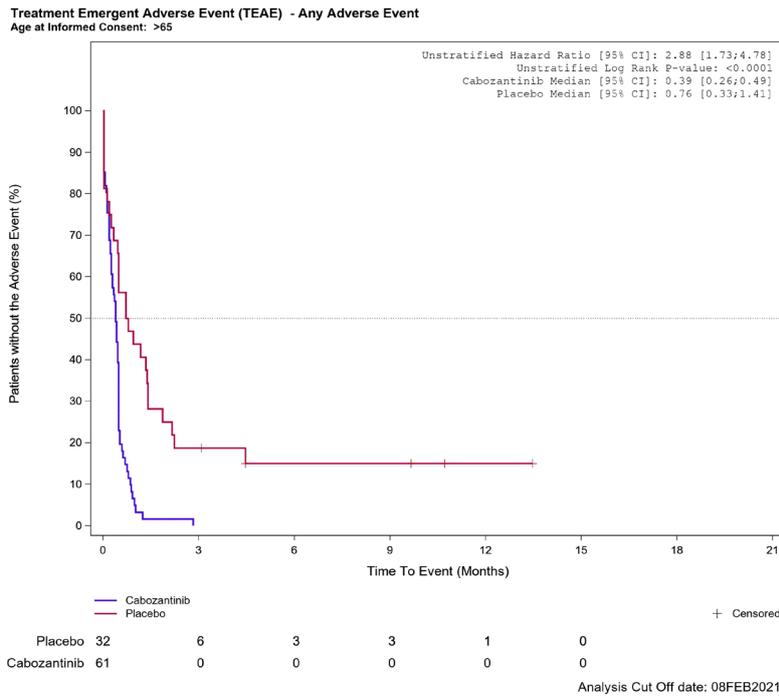


Abbildung G-79: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

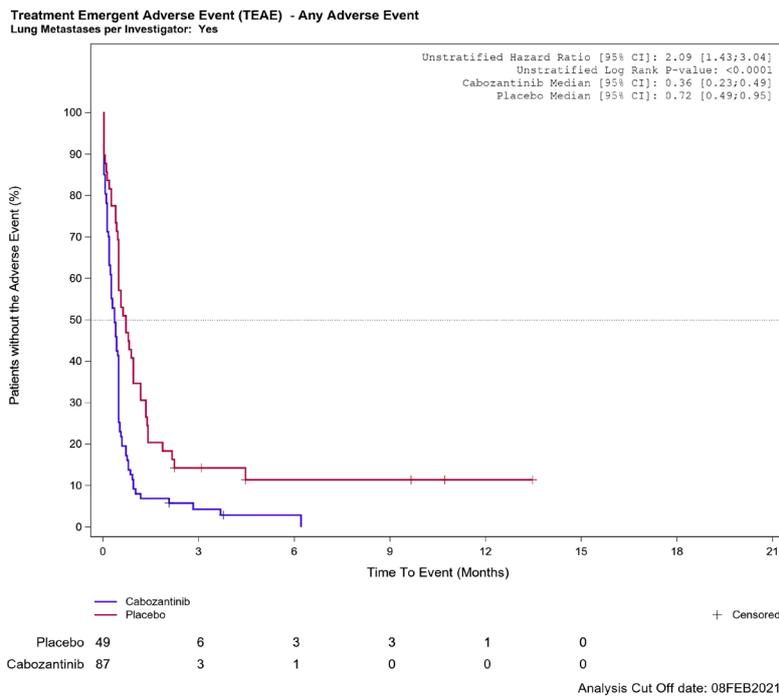


Abbildung G-80: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

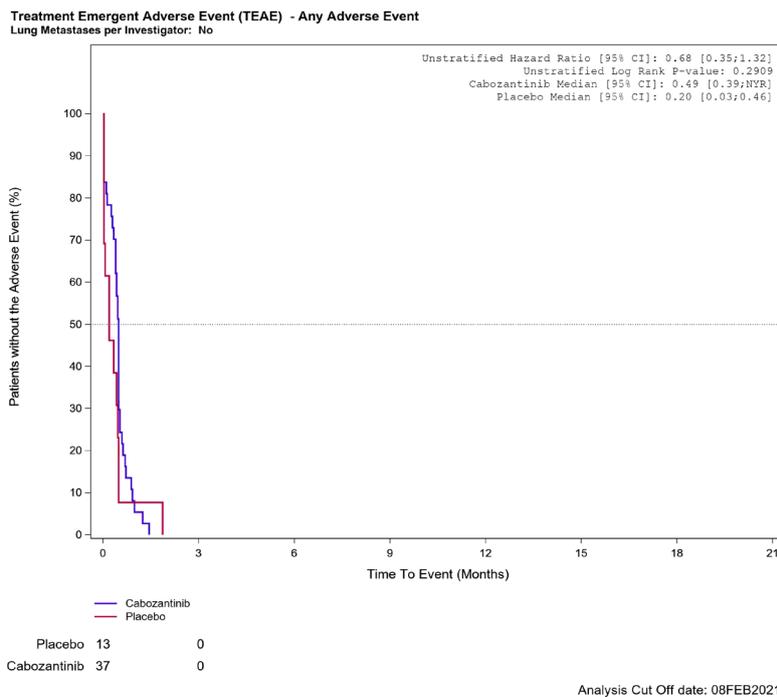


Abbildung G-81: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

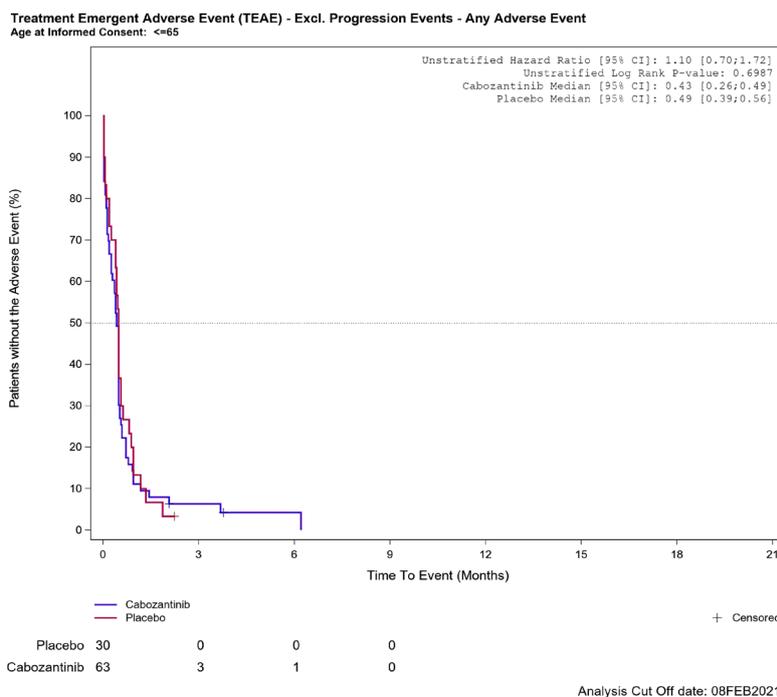


Abbildung G-82: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≤ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

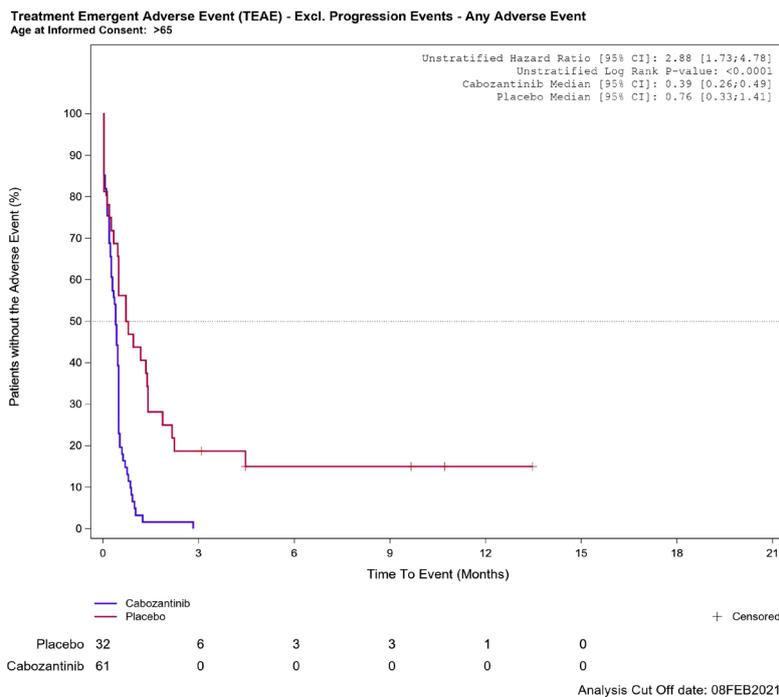


Abbildung G-83: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

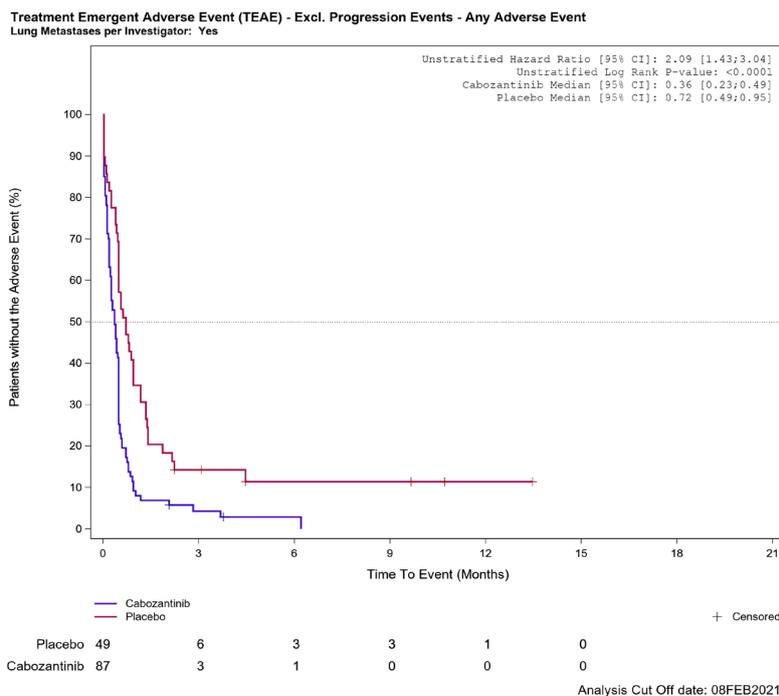


Abbildung G-84: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet

durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

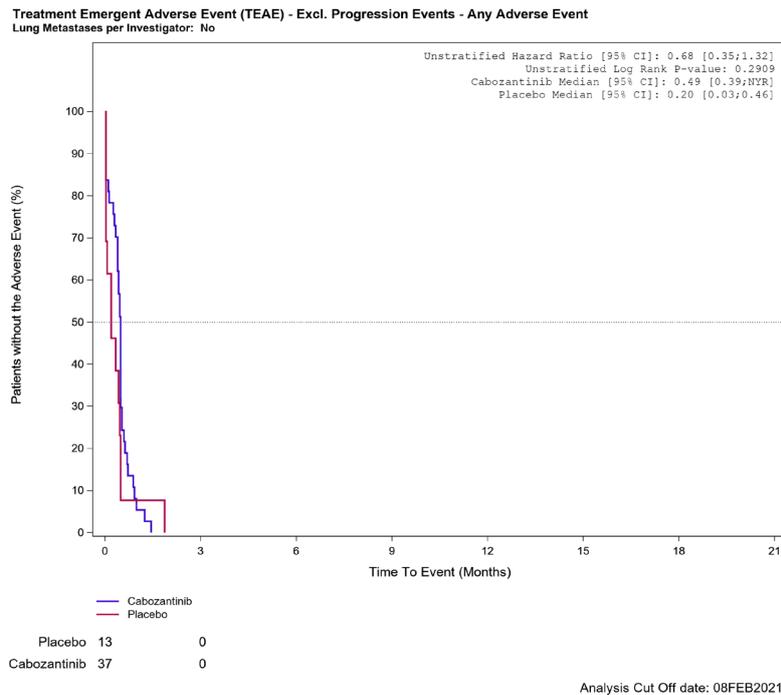


Abbildung G-85: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2), PAS-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

#### G.4 Liste der supportiv dargestellten Studien – RCT

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

Nr.	Beschreibung	Referenz
1	Klinischer Studienbericht	Exelixis 2021a, 2021b
2	Studienpublikationen	Brose et al. 2021
3	Studienregistereinträge	ClinicalTrials.gov 2021; EU-Clinical Trials Register 0; WHO-ICTRP 2021

#### G.5 Literaturliste

- Boer A. G. E. M. de, van Lanschot J. J. B., Stalmeier P. F. M., van Sandick J. W., Hulscher J. B. F., Haes J. C. J. M. de und Sprangers, M. A. G. 2004. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 13 (2), S. 311–320.
- Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J., Lin C.-C., Vaisman F., Hoff A. O., Hitre E., Bowles D. W., Hernando J., Faoro L., Banerjee K., Oliver J. W., Keam B. und Capdevila, Jaume 2021. *Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 22 (8), S. 1126–1138.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-Nutzen V): vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist.* Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 06.04.2022.
- ClinicalTrials.gov 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388. XL184-311.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.
- Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D. und Verweij, J. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
- EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21. XL184-311.*

- Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001771-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21), abgerufen am: 01.04.2022.
7. European Medicines Agency (EMA) 1998. *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf), abgerufen am: 11.04.2022.
  8. European Medicines Agency (EMA) 2013. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf), abgerufen am: 11.04.2022.
  9. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6: Stand: 16.11.2020*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 11.04.2022.
  10. Exelixis 2021a. *Clinical Study Report XL184-311: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-Targeted Therapy. Data on File*.
  11. Exelixis 2021b. *XL184-311 Clinical Study Report Addendum 1. Data on File*.
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib): 14. Mai 2020*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Avelumab\\_D-504\\_TrG\\_aktualisiert.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf), abgerufen am: 12.04.2021.
  13. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
  14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 12.04.2022.
  15. Miller A. B., Hoogstraten B. und Staquet, M. 1981. *Reporting results of cancer treatment*. Cancer 47 (n.a.), S. 207–214.
  16. Pazdur R. 2008. *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*. The oncologist 13 (2), S. 19–21.
  17. Peppercorn J. M., Smith T. J., Helft P. R., Debono D. J., Berry S. R., Wollins D. S., Hayes D. M., Von Roenn, Jamie H und Schnipper, Lowell E. 2011. *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (6), S. 755–760.

18. Petrelli F. und Barni, Sandro 2013. *Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies*. *Clinical genitourinary cancer* 11 (4), S. 385–389.
19. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella, D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health and quality of life outcomes* 5 (1), S. 70.
20. Rabin R. und Charro, F. de 2001. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Annals of medicine* 33 (5), S. 337–343.
21. Victorson D., Soni M. und Cella, David 2006. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes*. *Cancer* 106 (3), S. 494–504.
22. WHO-ICTRP 2021. *A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy: NCT03690388. XL184-311*. Verfügbar unter:  
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03690388>, abgerufen am: 01.04.2022.
23. Zhuang S. H., Xiu L. und Elsayed, Yusri A. 2009. *Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy*. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 15 (5), S. 395–400.

**Anhang G-1: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle G-34 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. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle G-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle G-34: Studiendesign und -methodik für Studie COSMIC-311 (XL184-311)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib (XL184) im Vergleich zu Placebo vor einer Best-Supportive-Care (BSC) Hintergrundtherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die nach Behandlung mit mindestens einem gegen VEGFR gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) einen Progress erlitten haben, zu untersuchen.</p> <p><b>Primärziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß der Measurable Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien unter Behandlung von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo + BSC</li> <li>- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 bewertet durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BIRC) unter Behandlung von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo + BSC</li> </ul> <p><b>Weitere Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben (OS) unter Behandlung von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo + BSC</li> <li>- Dauer des objektiven Ansprechens (DoR)</li> <li>- Pharmakodynamische Effekte von Cabozantinib</li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib</li> <li>- Zusammenhang zwischen Veränderungen von Baseline und post-Baseline Werten der Biomarker, des Serum Thyreoglobulins und der zirkulierenden und/oder der zirkulierenden DNA-Tumorzellen</li> <li>- Veränderungen in den Bereichen Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden, Ängste/Depressionen und globaler Gesundheitszustand bewertet anhand des European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogens (EQ-5D-5L)</li> <li>- Inanspruchnahme des Gesundheitssystems</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Hypothesen:</b></p> <p>Für die Primärziele wurden folgende Hypothesen formuliert:</p> <p><u>ORR</u></p> <p><math>H_0: ORR_{\text{Cabozantinib}} \leq ORR_{\text{Placebo}}</math></p> <p><math>H_A: ORR_{\text{Cabozantinib}} &gt; ORR_{\text{Placebo}}</math></p> <p><u>PFS</u></p> <p><math>H_0: S(t)_{\text{Cabozantinib}} = S(t)_{\text{Placebo}}</math></p> <p><math>H_A: S(t)_{\text{Cabozantinib}} \neq S(t)_{\text{Placebo}}</math></p> <p>Dabei sind <math>S(t)_{\text{Cabozantinib}}</math> und <math>S(t)_{\text{Placebo}}</math> die Überlebensfunktionen für das PFS für die Cabozantinib- bzw. Placebo-Gruppe.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Multizentrisch</li> <li>• doppelt-verblindet</li> <li>• Placebo-kontrolliert</li> <li>• Parallel</li> <li>• Stratifizierung nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 (60 mg Cabozantinib; Placebo)</li> </ul> <p><b>Screening-Phase:</b></p> <p>Potenzielle Teilnehmer wurden untersucht, um festzustellen, ob sie die erforderlichen Zulassungskriterien erfüllten. Qualifizierende Screening-Untersuchungen wurden innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><b>Behandlungsphase:</b></p> <p>Die Patienten, die alle Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllten, wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2 : 1 den folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <p>Cabozantinib-Arm: Oral verabreichtes Cabozantinib (60 mg) einmal täglich</p> <p>Placebo-Arm: Oral verabreichtes Cabozantinib-ähnliches Placebo</p> <p>Best-Supportive-Care (BSC) wurde für die Patienten in beiden Behandlungsarmen angeboten. Dies schloss eine nicht protokollkonforme Krebstherapie aus.</p> <p>Die radiologische Beurteilung des Tumors wurde bis zu dem Zeitpunkt fortgesetzt, an dem der Prüfarzt eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 feststellte, die vom BIRC bestätigt wurde, oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem entschieden wurde, die Studienbehandlung endgültig zu beenden. Zu den radiologischen Tumoruntersuchungen gehörten Computertomografien (CT) oder Magnetreso-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nanztomografien (MRT) und Knochenscans. CT/MRT-Untersuchungen von Brust, Bauch, Becken und Hals (CAPN) wurden beim Screening und alle 8 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) nach der Randomisierung während der ersten 12 Monate der Studie durchgeführt, danach alle 12 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage). Bei allen Patienten wurde beim Screening ein MRT (oder CT) des Gehirns durchgeführt. Nach der Randomisierung waren Untersuchungen des Gehirns nur bei Patienten mit bekannten Hirnmetastasen erforderlich, und zwar in der gleichen Häufigkeit wie bei der Bildgebung für CAPN nach der Baseline. Bei allen Patienten wurden beim Screening Ganzkörper-Knochenscans durchgeführt; danach wurden Follow-up-Scans alle 24 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage) nur bei Patienten mit nachgewiesenen Knochenmetastasen durchgeführt.</p> <p><b>Crossover-Phase:</b></p> <p>Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, durften auf Cabozantinib umgestellt werden, sobald eine radiologische Krankheitsprogression (PD) gemäß RECIST 1.1 vom Prüfarzt festgestellt und vom BIRC bestätigt wurde. Das BIRC prüfte die radiologischen Aufnahmen gemäß RECIST 1.1 in Echtzeit und mit zwei Gutachten, um die objektive radiologische Progression zeitgleich mit der Studienteilnahme zu dokumentieren. Zum Zeitpunkt der vom Prüfarzt festgestellten radiologischen Progression gemäß RECIST 1.1 konnte der Prüfarzt vom medizinischen Monitoring des Sponsors (oder einer von ihm beauftragten Person) eine Bestätigung der von dem BIRC festgestellten radiologischen PD anfordern und die Verblindung dieser Patienten über das Interactive Response Technology (IRT)-System aufheben.</p> <p>In der Crossover-Phase wurden die Sicherheitsbeurteilungen und die radiologischen Tumorbeurteilungen gemäß Protokoll fortgesetzt, obwohl die Scans nicht an das BIRC übermittelt wurden. Die Erhebung von Laborparametern und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht fortgesetzt.</p> <p><b>Ende der Studienbehandlung:</b></p> <p>Die Patienten erhielten eine verblindete Studienbehandlung oder eine unverblindete Behandlung mit Cabozantinib, solange sie nach Ansicht des Prüfarztes weiterhin einen klinischen Nutzen hatten oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat oder eine systemische nicht protokollkonforme Krebstherapie erforderlich wurde. Die Behandlung konnte nach einem radiologischen PD gemäß RECIST 1.1 ohne systemische nicht protokollkonforme Krebstherapie fortgesetzt werden, solange der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient weiterhin einen klinischen Nutzen aus der Studienbehandlung zog und dass der potenzielle Nutzen der Fortsetzung der Studienbehandlung das potenzielle Risiko überstieg.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase:</b></p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgte 30 (+ 14) Tage nach der Entscheidung die Studienbehandlung zu beenden. Die Patienten wurden alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) nach den Nachbeobachtungsbesuchen kontaktiert, um</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		den Überlebensstatus zu beurteilen und den Erhalt von nicht protokollkonformer Krebstherapie sowie den anschließenden Progressionsstatus zu dokumentieren. Dies wurde so lange fortgesetzt, bis der Patient verstarb oder der Sponsor beschloss, die Erhebung dieser Daten im Rahmen der Studie einzustellen.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab keine globalen Änderungen des Originalprotokolls vom 30. April 2018. Im Folgenden werden länderspezifische Änderungen beschrieben:</p> <p>Amendment 0.1.1 für Deutschland basierend auf dem Originalprotokoll (01.05.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschlusskriterium 12: Hinzufügung einer Vorschrift, die die Verwendung einer zusätzlichen Barrieremethode zur Empfängnisverhütung vorschreibt, Empfehlungen zur Empfängnisverhütung für die Partnerinnen männlicher Studienteilnehmer und das Verbot für männliche Studienteilnehmer, während der Dauer der Studienbehandlung und bis 4 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Sperma zu spenden.</li> <li>- Ausschlusskriterium 7aii: Die Definition von Bluthochdruck wurde auf systolischer Blutdruck (SBP) &gt; 140 mm Hg und diastolischer Blutdruck (DBP) &gt; 90 mm Hg geändert. Die Leitlinien zur Behandlung von Bluthochdruck wurden entsprechend aktualisiert.</li> <li>- Ausschlusskriterium 7f: Hinzufügung des Hinweises, dass Tests auf humane Immundefizienzviren, Hepatitis B und/oder Hepatitis C beim Screening durchgeführt werden können, wenn der Prüfarzt dies zur Bestätigung der Eignung der Teilnehmer für notwendig erachtet oder wenn dies durch lokale Vorschriften vorgeschrieben ist. Diese Tests wurden auch den Laboruntersuchungen und dem Untersuchungsplan hinzugefügt.</li> <li>- Ausschlusskriterium 9: Die Ausschlusschwelle für die Fridericia-Formel (QTcF) wurde für männliche Probanden auf QTcF &gt; 450 ms und für weibliche Probanden auf QTcF &gt; 470 gesenkt.</li> </ul> </li> <li>• Zur Beschreibung der zusätzlichen Endpunkte der Studie wurden entsprechende Ziele hinzugefügt. An den Endpunkten der Studie wurden keine Änderungen vorgenommen.</li> <li>• Das Verfahren zur Aufhebung der Verblindung eines einzelnen Studienteilnehmers wurde zu Sicherheitszwecken dahingehend präzisiert, dass der Prüfarzt vor der Aufhebung der Verblindung nach Möglichkeit den medizinischen Monitor des Sponsors konsultieren sollte, dies aber nicht erforderlich ist.</li> <li>• Die Bezeichnungen Erziehungsberechtigter des Patienten („subject’s legal guardian“) und gesetzlich bevollmächtigter Vertreter des Patienten („subject’s legally authorized representative“) wurden aus dem Protokoll gestrichen, da nur</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einwilligungsfähige Teilnehmer an dieser Studie teilnehmen konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Leitlinien für den Umgang mit einem Anstieg der QTcF &gt; 60 ms gegenüber dem Ausgangswert in Verbindung mit der Verabreichung von Cabozantinib hinzugefügt.</li> <li>• Ein stationärer Krankenhausaufenthalt wegen eines SUE wurde zusätzlich als Einweisung mit einem Aufenthalt von weniger als 24 Stunden definiert.</li> </ul> <p>Amendment 0.1.1.1 für Deutschland basierend auf Amendment 0.1.1 (03.08.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde ein Anhang mit konsolidierten Leitlinien für Prüfarzte zur Durchführung von Studien im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie hinzugefügt. Der Anhang beschrieb die Vorkehrungen für die Durchführung von Studienbeurteilungen, wenn die Studienteilnehmer nicht physisch an den geplanten Klinikbesuchen im Studienzentrum teilnehmen konnten, die Verpflichtung zur Datenberichterstattung für aus der Ferne durchgeführte Beurteilungen, das Verfahren für alternative Methoden zur Verteilung der oralen Behandlung an die Studienteilnehmer, die Voraussetzungen für die Einholung der Zustimmung für Beurteilungen, die außerhalb des Studienzentrums durchgeführt wurden, die Behandlung von Studienteilnehmern, die COVID-19 entwickelten und die Anforderungen für das Ausfüllen des Prüfbogens (Case Report Form, CRF) für Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19. Darüber hinaus wurde eine Regelung zum Datenschutz bei der Inanspruchnahme von externen Dienstleistern eingeführt, um sicherzustellen, dass die Datenverarbeitung im Einklang mit den örtlichen Gesetzen und Vorschriften erfolgt und die Rechte der Betroffenen geschützt werden. Es wurde auch eine Ergänzung vorgenommen, um klarzustellen, dass Originaldokumente und elektronische Krankenakten oder jegliche Komponente der Originaldaten-Verifizierung während einer Visite außerhalb des Studienzentrums nicht verwendet werden dürfen.</li> </ul> <p>Es handelte sich dabei um vorübergehende Maßnahmen, die nur während der Pandemie und bei Bedarf zur Einhaltung lokaler Vorschriften im Bereich der öffentlichen Gesundheit anwendbar waren. Diese Maßnahmen werden aufgehoben, sobald die Situation (behördliche Vorschriften, Nutzen-/Risikobewertung für die Studie) dies zulässt, und auf den vorherigen Stand zurückgeführt.</p> <p>Amendment 0.2 für Kanada basierend auf dem Originalprotokoll (28.02.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klärung der Umstände, unter denen ein Rollback der Randomisierung zulässig ist.</li> <li>• Es wurde festgelegt, dass Patienten mit einer QTcF-Verlängerung von &gt; 60 ms gegenüber dem Ausgangswert sich einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erneuten Elektrokardiogramm- (EKG) Untersuchung und einer Behandlung der QTcF-Verlängerung unterziehen müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde die Anforderung hinzugefügt, dass der Sponsor einer Dosis-Re-Eskalation zustimmen muss, und es wurde festgelegt, dass Patienten mit hämatologischen Toxizitäten Grad 4 von einer Dosis-Re-Eskalation ausgeschlossen sind.</li> </ul> <p>Amendment 0.3 für Frankreich basierend auf dem Originalprotokoll (22.04.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden Ausschlusskriterien wurden geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschlusskriterium 7aii: Der Grenzwert für den Blutdruck wurde auf &gt; 140 mm Hg systolisch oder &gt; 90 mm Hg diastolisch geändert. Die Leitlinien zur Behandlung von Bluthochdruck wurden aktualisiert, um sie an die geänderten Grenzwerte für den Blutdruck anzupassen.</li> <li>- Ausschlusskriterium 9: Überarbeitung des Wortlauts, um auch Personen mit einem unter dem Normalwert liegenden Serumkaliumspiegel, Hypomagnesiämie oder Hypokalzämie, auszuschließen.</li> <li>- Ausschlusskriterium 9: Korrektur des Zeitrahmens für die EKG-Untersuchung auf innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung (innerhalb von 7 Tagen vor dem Crossover).</li> </ul> </li> <li>• Die Leitlinien zum Umgang mit QT-Verlängerungen wurden dahingehend geändert, dass asymptotische und symptomatische Personen mit QTcF &gt; 500 ms im Krankenhaus einer engmaschigen und angemessenen EKG-Überwachung (kontinuierlich) unterzogen werden sollten, bis ein Kardiologe ein Gutachten erstellt.</li> </ul> <p>Ein Addendum für das Vereinigte Königreich wurde erstellt, um die Definition des Endes der klinischen Studie wie folgt zu präzisieren (25.03.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das globale Ende der klinischen Studie ist das Datum, an dem das letzte Studienverfahren für den letzten Patienten abgeschlossen wird (einschließlich der Bewertungen der Erhaltungsphase).</li> </ul> <p>Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte SARS-CoV-2 am 11.03.2020 zur Pandemie, etwa fünf Monate vor dem Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1). Als Reaktion auf die sich verändernden Umstände während der COVID-19-Pandemie wurden Studienmemoranden an die klinischen Studienzentren herausgegeben, um den Prüfarzten fortlaufend Leitlinien für die Durchführung der Studie an die Hand zu geben, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und die wissenschaftliche Integrität der Studie zu erhalten. Diese Memoranden wurden auf der Grundlage der sich abzeichnenden Leitlinien verschiedener globaler Aufsichtsbehörden entwickelt. Wenn die Studienteilnehmer keinen physischen Zugang zum Studienzentrum hatten, wurden die folgenden Unterbringungsmöglichkeiten im Rahmen der Studie genehmigt, sofern die örtlichen und sonstigen geltenden Vorschriften dies zulassen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besuche zur Bewertung der Sicherheit, einschließlich Labortests, durften gegebenenfalls auch aus der Entfernung durchgeführt werden. Darüber hinaus durften die Teilnehmer an Besuchen im Rahmen der Telemedizin anstelle von persönlichen Besuchen teilnehmen, wenn die Bewertung der Sicherheit aus der Entfernung durchgeführt werden konnte.</li> <li>• Tumorbewertungen durften je nach den örtlichen Gegebenheiten individuell in einer lokalen radiologischen Einrichtung durchgeführt werden. Die aus der Entfernung gewonnenen Sicherheits- und Bildgebungsergebnisse wurden ebenso dokumentiert wie die vor Ort gewonnenen Daten. Die in den lokalen radiologischen Einrichtungen gewonnenen Tumoraufnahmen wurden an das BIRC übermittelt.</li> <li>• Der direkte Versand des Studienmedikaments an die Teilnehmer wurde mit Genehmigung des Sponsors gestattet. Von März 2020 bis zum Datenschnitt erhielten etwa 13 Probanden das Studienmedikament direkt.</li> <li>• Alle Fälle von bestätigten oder vermuteten COVID-19-Infektionen sollten als UE oder SUE nachverfolgt werden.</li> <li>• Protokollabweichungen, die aufgrund der COVID-19-Pandemie auftraten, sollten als COVID-19-bedingt erfasst werden.</li> <li>• Eine von einem Interviewer verwaltete, validierte Telefonversion von Fragebögen zur Lebensqualität konnte gegebenenfalls als Alternative verwendet werden. Die Verwendung des Fragebogens im Telefonformat sollte als COVID-19-bezogene Protokollabweichung im Originaldokument dokumentiert werden.</li> <li>• Die Verifizierung der Originaldaten wurde zu 90 % für die Gesamtdaten erreicht. Die Überwachung aus der Entfernung wurde in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften und Qualitätsstandards an 8 Standorten durchgeführt, um eine Verifizierung der Originaldaten von insgesamt 90 % zu erreichen.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines DTC, einschließlich der folgenden Subtypen (Ergebnisse einer früheren Biopsie wurden akzeptiert): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) einschließlich histologischer Varianten des PTC wie follikuläre, großzellige, kolumnarzellige, cribriform-morulare, solide, oxyphile, Warthin-ähnliche, trabekuläre, Tumor mit nodulärem fasziitis-ähnlichem Stroma, Hürthle-Zell-Karzinom und gering differenzierte Variante</li> <li>b. Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) einschließlich histologischer Varianten von FTC wie Hürthle-Zellen, klarzellige, insuläre und gering differenzierte Variante</li> </ol> </li> <li>2. Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 im CT/MRT innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Muss zuvor mit Jod-131 behandelt worden sein oder für eine Behandlung mit Jod-131 für DTC nicht in Frage gekommen sein</li> <li>4. Muss zuvor mit mindestens einem der folgenden VEGFR-gerichteten TKI Wirkstoffe für DTC behandelt worden sein: Lenvatinib oder Sorafenib (bis zu zwei vorherige VEGFR-gerichtete TKI Wirkstoffe waren erlaubt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lenvatinib und Sorafenib)</li> <li>5. Es muss eine dokumentierte radiologische Progression gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt während oder nach der Behandlung mit einem VEGFR-gerichteten TKI vor Beginn der nächsten Krebstherapie (die die Behandlung in dieser Studie gewesen sein kann) stattgefunden haben</li> <li>6. Rückkehr zum Ausgangswert oder <math>\leq</math> Grad 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5 [CTCAE v5]) von Toxizität im Zusammenhang mit früheren Behandlungen, es sei denn, die unerwünschten Ereignisse (UEs) waren klinisch nicht signifikant und/oder stabil unter unterstützender Therapie</li> <li>7. Alter <math>\geq</math> 16 Jahre am Tag der Zustimmung</li> <li>8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1</li> <li>9. Adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion, basierend auf der Erfüllung aller folgenden Laborkriterien innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq</math> 1.500/mm<sup>3</sup> (<math>\geq</math> 1,5 GI/L) ohne Behandlung mit einem Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktor innerhalb von 2 Wochen vor der Entnahme der Screening-Laborprobe</li> <li>b. Thrombozyten <math>\geq</math> 100.000/mm<sup>3</sup> (<math>\geq</math> 100 GI/L) ohne Erhalt einer Transfusion innerhalb von 2 Wochen vor der Entnahme der Screening-Laborprobe</li> <li>c. Hämoglobin <math>\geq</math> 9 g/dl (<math>\geq</math> 90 g/L) ohne Erhalt einer Transfusion innerhalb von 2 Wochen vor der Entnahme der Screening-Laborprobe</li> <li>d. Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und alkalische Phosphatase (ALP) <math>\leq</math> 3 <math>\times</math> obere Grenze der Norm (ULN). ALP <math>\leq</math> 5 <math>\times</math> ULN, wenn der Proband dokumentierte Knochenmetastasen hatte</li> <li>e. Bilirubin <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> ULN. Bei Probanden mit bekanntem Gilbert-Syndrom <math>\leq</math> 3 <math>\times</math> ULN</li> <li>f. Serumkreatinin <math>\leq</math> 2,0 <math>\times</math> ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq</math> 30 mL/min (<math>\geq</math> 0,5 mL/sec) unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel: <math>(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / (\text{Serumkreatinin} \times 72 \text{ [mg/dl]})</math> für Männer. (Für Frauen multipliziert mit 0,85)</li> <li>g. Urinprotein/ Kreatinin-Verhältnis <math>\leq</math> 1 mg/mg (<math>\leq</math> 113,2 mg/mmol)</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Muss eine Thyroxin-Suppressionstherapie erhalten haben, und das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) muss innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung unter dem unteren Grenzwert des Referenzbereichs oder unter 0,50 mIU/L (&lt;0,50 µIU/ml) gelegen haben, je nachdem, welcher Wert niedriger ist (wenn eine Hormonersatztherapie toleriert wurde, wurde ein TSH-Wert von ≤ 0,1 mIU/L angestrebt)</p> <p>11. Fähigkeit, die Anforderungen des Prüfplans zu verstehen und einzuhalten und die Einwilligung nach Aufklärung zu unterzeichnen (oder die Einwilligung nach Aufklärung und die Einwilligung der Eltern/des Vormunds bei Personen unter 18 Jahren)</p> <p>12. Sexuell aktive, gebärfähige Personen und ihre Partner müssen sich bereit erklärt haben, hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden, die allein oder in Kombination zu einer Fehlerquote von weniger als 1 % pro Jahr führen, wenn sie während des Studienverlaufs und vier Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung konsequent und korrekt angewendet werden. Bei Frauen gehörten zu diesen Methoden die kombinierte hormonelle Empfängnisverhütung (oral, intravaginal, dermal), die rein gestagene hormonelle Empfängnisverhütung in Verbindung mit der Hemmung des Eisprungs (oral, injizierbare hormonelle Empfängnisverhütung, implantierbare hormonelle Empfängnisverhütung), das Einsetzen eines Intrauterinpessars oder eines intrauterinen Hormonfreisetzungssystems. Männer müssen sich bereit erklären, eine Barrieremethode (z. B. Kondom) zu verwenden, es sei denn, sie haben eine Vasektomie vorgenommen.</p> <p>13. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter dürfen zum Zeitpunkt des Screenings nicht schwanger gewesen sein. Weibliche Probanden galten als gebärfähig, sofern nicht eines der folgenden Kriterien erfüllt war: dauerhafte Sterilisation (Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) oder dokumentierter postmenopausaler Status (definiert als 12-monatige Amenorrhoe bei einer Frau über 45 Jahre bei Abwesenheit anderer biologischer oder physiologischer Ursachen. Darüber hinaus muss bei Frauen unter 55 Jahren ein Serumspiegel des follikelstimulierenden Hormons [FSH] von &gt;40 mIU/ml vorliegen, um die Menopause zu bestätigen). Die Dokumentation kann die Überprüfung von Krankenakten, eine ärztliche Untersuchung oder eine Befragung zur Krankengeschichte durch Mitarbeiter des Studienzentrums umfassen.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>1. Vorherige Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Cabozantinib</li> <li>Selektiver niedermolekularer BRAF-Kinaseninhibitor (z. B. Vemurafenib, Dabrafenib)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>c. Mehr als 2 gegen den VEGFR gerichtete TKI-Wirkstoffe (z. B. Lenvatinib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Vandetanib)</li> <li>d. Mehr als eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie (z. B. gegen den programmierten Zelltod-1 [PD-1] oder den programmierten Zelltod-Liganden 1 [PD-L1] gerichtetes Präparat).</li> <li>e. Mehr als eine systemische Chemotherapie (als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum)</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Einnahme eines niedermolekularen Kinaseinhibitors (einschließlich eines Kinaseinhibitors in der klinischen Erprobung) innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs, je nachdem, was länger ist, vor der Randomisierung.</li> <li>3. Erhalt eines Antikörpers gegen Krebs (einschließlich eines Antikörpers in der klinischen Erprobung) oder einer systemischen Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung</li> <li>4. Erhalt einer Strahlentherapie für Knochenmetastasen innerhalb von 2 Wochen oder einer anderen Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. Patienten mit klinisch relevanten, anhaltenden Komplikationen einer früheren Strahlentherapie, die noch nicht vollständig abgeklungen waren, waren nicht zugelassen (z. B. Strahlenösophagitis oder andere Entzündungen der Eingeweide).</li> <li>5. Bekannte Hirnmetastasen oder kraniale epidurale Erkrankungen, es sei denn, sie wurden angemessen mit Strahlentherapie und/oder chirurgischen Eingriffen (einschließlich Radiochirurgie) behandelt und waren vor der Randomisierung mindestens 4 Wochen lang stabil. Die teilnahmeberechtigten Personen müssen zum Zeitpunkt der Randomisierung neurologisch asymptomatisch und nicht unter Behandlung mit Kortikosteroiden sein.</li> <li>6. Gleichzeitige Antikoagulation mit oralen Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, direkte Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren) oder Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopidogrel), mit Ausnahme der folgenden zugelassenen Antikoagulanzen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Niedrig dosiertes Aspirin zur Kardioprotektion (gemäß den vor Ort geltenden Leitlinien) und niedrig dosierte niedermolekulare Heparine (LMWH)</li> <li>b. Therapeutische Dosen von LMWH bei Patienten ohne bekannte Hirnmetastasen, die vor der Randomisierung mindestens 6 Wochen lang eine stabile Dosis von LMWH erhielten und bei denen keine klinisch bedeutsamen hämorrhagischen Komplikationen aufgrund der Antikoagulation oder des Tumors auftraten</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Der Patient hatte eine unkontrollierte, signifikante aktuelle oder kürzlich aufgetretene Krankheit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, die folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 nach der Definition der New York Heart Association, instabile Angina pectoris oder schwere Herzrhythmusstörungen</li> <li>ii. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als anhaltender Blutdruck &gt; 150 mm Hg systolisch oder &gt; 100 mm Hg diastolisch trotz optimaler antihypertensiver Behandlung</li> <li>iii. Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacke), Myokardinfarkt, anderes ischämisches Ereignis oder thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. Personen mit einer jüngeren Diagnose einer tiefen Venenthrombose waren zugelassen, wenn sie stabil und asymptomatisch waren und mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung mit LMWH behandelt wurden.</li> </ul> </li> <li>b. Gastrointestinale Erkrankungen (GI; z. B. Malabsorptionssyndrom oder Magenausgangsobstruktion), einschließlich solcher, die mit einem hohen Risiko der Perforation oder Fistelbildung verbunden sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Tumore des Magen-Darm-Trakts aktive Magengeschwüre, entzündliche Darmerkrankungen, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, Cholezystitis, symptomatische Cholangitis oder Appendizitis, akute Pankreatitis oder akute Obstruktion des Pankreas- oder Gallengangs oder Magenausgangsobstruktion</li> <li>ii. Abdominalfistel, GI-Perforation, Darmverschluss oder intra-abdominaler Abszess innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. Die vollständige Heilung eines intra-abdominalen Abszesses wurde vor der Randomisierung bestätigt.</li> </ul> </li> <li>c. Klinisch signifikante Hämatemesis oder Hämoptyse von &gt; 0,5 Teelöffel (&gt; 2,5 ml) rotem Blut oder andere signifikante Blutungen in der Vorgeschichte innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>d. Kavitierende pulmonale Läsion(en) oder bekannte Manifestation einer endobronchialen Erkrankung</li> <li>e. Läsionen, die sich im Bereich der großen pulmonalen Blutgefäße befinden</li> <li>f. Andere klinisch bedeutsame Erkrankungen wie: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erforderte, Infektion mit dem humanen Immundefizienz-</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ziens-Virus oder eine mit dem erworbenen Immundefizienzsyndrom zusammenhängende Erkrankung oder chronische Hepatitis-B- oder -C-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ii. Schwere nicht heilende Wunde/ Geschwür/ Knochenbruch</li> <li>iii. Malabsorptionssyndrom</li> <li>iv. Mäßige bis schwere Leberschädigung (Child-Pugh B oder C)</li> <li>v. Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse</li> <li>vi. Unkontrollierter Diabetes mellitus</li> <li>vii. Vorgeschichte einer Transplantation solider Organe</li> </ul> <p>8. Größere chirurgische Eingriffe (z. B. GI-Chirurgie, Entfernung oder Biopsie einer Hirnmetastase) innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung. Eine vollständige Wundheilung nach einem größeren chirurgischen Eingriff muss 4 Wochen vor der Randomisierung und nach einem kleineren chirurgischen Eingriff (z. B. einfache Exzision, Zahnextraktion) mindestens 10 Tage vor der Randomisierung erfolgt sein. Patienten mit klinisch relevanten, anhaltenden Komplikationen aus früheren Operationen waren nicht teilnahmeberechtigt.</p> <p>9. Korrigiertes QT-Intervall, berechnet nach der Fridericia-Formel (QTcF) &gt; 500 ms innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. Wenn ein einzelnes EKG einen QTcF mit einem absoluten Wert &gt; 500 ms aufwies, wurden innerhalb von 30 Minuten nach dem ersten EKG zwei weitere EKGs im Abstand von etwa 3 Minuten durchgeführt, und der Durchschnitt dieser drei aufeinanderfolgenden Ergebnisse für QTcF wurde zur Bestimmung der Teilnahmeberechtigung verwendet.</p> <p>10. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>11. Unfähigkeit, Tabletten zu schlucken</p> <p>12. Zuvor festgestellte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienpräparate</p> <p>13. Diagnose einer anderen bösartigen Tumorerkrankung innerhalb von 3 Jahren vor der Randomisierung, mit Ausnahme von oberflächlichen Hauttumoren oder lokalisierten, niedriggradigen Tumoren, die als geheilt gelten und nicht mit einer systemischen Therapie behandelt werden</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Für die Studie wurden insgesamt 161 Studienzentren unter der Leitung von 174 Prüfern in 25 Ländern in Asien, Nordamerika, Europa und dem Rest der Welt aktiviert; von diesen rekrutierten 89 Zentren zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) Studienteilnehmer. Von diesen Teilnehmern wurden 16 % in Asien, 12 % in Nordamerika, 52 % in Europa und 21 % im Rest der Welt rekrutiert: Hongkong, Republik Korea, Taiwan, Thailand, Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika, Österreich, Belgien, Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Spanien,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Vereinigtes Königreich, Argentinien, Australien, Brasilien, Israel, Vereinigte Mexikanische Staaten, Russland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Parallel-armige Studie mit folgenden Interventionen:</p> <p><u>Intervention: 60 mg Cabozantinib, perorale Verabreichung, täglich</u></p> <p>Die Studienteilnehmer erhielten verblindet das Studienmedikament einmal täglich oral vor dem Schlafengehen. Das Studienmedikament bestand aus Tabletten mit 60 mg Cabozantinib. Zwei Dosisreduzierungen in Abstufungen von 20 mg Cabozantinib waren zulässig, um eine Verschlechterung eines UE oder eine Toxizität zu behandeln oder zu verhindern.</p> <p>Die Teilnehmer setzten die verblindete Studienbehandlung so lange fort, wie sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatten, oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat, eine anschließende nicht protokollkonforme systemische Krebstherapie erforderlich wurde oder andere Gründe für die Beendigung der Behandlung vorlagen.</p> <p><u>Kontrolle: Cabozantinib-ähnliches Placebo, perorale Verabreichung, täglich</u></p> <p>Die Studienteilnehmer erhielten verblindet das Studienmedikament einmal täglich oral vor dem Schlafengehen. Das Studienmedikament bestand aus Tabletten mit 60 mg Cabozantinib-ähnlichem Placebo. Zwei Dosisreduzierungen in Abstufungen von 20 mg Cabozantinib-ähnlichem Placebo waren zulässig, um eine Verschlechterung eines UE oder eine Toxizität zu behandeln oder zu verhindern.</p> <p>Die Teilnehmer setzten die verblindete Studienbehandlung so lange fort, wie sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatten, oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat, eine anschließende nicht protokollkonforme systemische Krebstherapie erforderlich wurde oder andere Gründe für die Beendigung der Behandlung vorlagen.</p> <p>BSC wurde für Patienten in beiden Behandlungsarmen angeboten. Dies schloss eine nicht protokollkonforme Krebstherapie aus.</p>
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	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ORR gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen (BOR) eines bestätigten vollständigen Ansprechens (CR) oder eines bestätigten partiellen Ansprechens (PR) gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC. Die Bestätigung muss mindestens 28 Tage nach dem Ansprechen von CR oder PR erfolgt sein. Die primäre Analyse der ORR war auf die ersten 100 randomisierten Patienten (OITT-Population) beschränkt.</li> </ul> </li> <li>2. PFS gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die primäre Analyse der Dauer des PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten von entweder</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PD gemäß RECIST 1.1 bewertet durch BIRC oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die primäre Analyse des PFS war ereignisgesteuert und sollte durchgeführt werden, nachdem mindestens 193 Ereignisse beobachtet worden waren. Eine einzige Zwischenanalyse des PFS (bei allen randomisierten Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts, ITT-Population) war zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse geplant. Die primäre Analyse des PFS umfasste radiologische Progressionsereignisse, wie sie vom BIRC gemäß RECIST 1.1 beurteilt wurden, sowie Todesfälle. Eine vom Prüfarzt festgestellte klinische Verschlechterung oder radiologische Progression wurde nicht als Ereignis für die primäre Analyse berücksichtigt.</li> </ul> <p>In der Studie waren keine sekundären Zielkriterien definiert.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde so konzipiert, dass sie sowohl für das PFS als auch für die ORR eine ausreichende Aussagekraft besitzt. Es wurde geschätzt, dass 100 Patienten ausreichen würden, um den multiplen primären Endpunkt ORR allein zu bewerten, und 300 Patienten benötigt würden, um den multiplen primären Endpunkt PFS zu bewerten. Um eine frühere Bewertung der ORR zu ermöglichen, wurde in dieser Studie ein „Studie innerhalb einer Studie“-Design („trial within a trial Design“) verwendet. Die primäre Analyse der ORR wurde auf die ersten 100 Patienten beschränkt, die in die Studie randomisiert und als OITT-Population definiert wurden. Der Datenschnitt für die vordefinierte primäre Endpunktanalyse der ORR in der OITT-Population erfolgte 6 Monate nach dem letzten Patienten, der in die OITT-Population eingeschlossen wurde.</p> <p>Für die ORR ergaben 100 Patienten mit einem zweiseitigen auf einen Unterschied in den Anteilen mit einem 0,01-Signifikanzniveau und mit einer Power von &gt; 90 %, um die Nullhypothese eines fehlenden Unterschieds in der ORR abzulehnen, wobei eine tatsächliche ORR von 2 % im Placebo-Arm und 35 % im Cabozantinib-Arm (ein Unterschied von 33 Prozentpunkten), eine gepoolte Varianzschätzung und ein Zuteilungsverhältnis von 2 : 1 angenommen wurde.</p> <p>Für PFS sind unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung, proportionaler Hazards und eines Zuteilungsverhältnisses von 2 : 1 (Cabozantinib : Placebo) 193 Ereignisse notwendig, um mit einer Power von 90 % ein Hazard Ratio (HR) von 0,61 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,04 zu ermitteln. Dies entspricht einer 36 %igen Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos oder einer 64 %igen Verbesserung des medianen PFS von 5,5 Monaten auf 9,0 Monate.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei einer konstanten Rekrutierungsrate von 20 Patienten pro Monat und einem Zuteilungsverhältnis von 2 : 1 wären insgesamt 300 Patienten (200 im Cabozantinib-Arm, 100 im Placebo-Arm) notwendig, um die erforderliche Anzahl von PFS-Ereignissen innerhalb der geplanten Studiendauer zu beobachten (15 Monate Rekrutierung; etwa 20 Monate, um die erforderlichen Ereignisse zu beobachten).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine einzige Zwischenaanalyse des PFS (bei allen randomisierten Patienten in der ITT-Population) zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse geplant.  Die Ergebnisse der Zwischenanalyse (Datenschnitt 19.08.2020 [CCO1]) wurden vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüft. Aufgrund der signifikanten Verbesserung des PFS bei der Zwischenanalyse empfahl das IDMC, die Rekrutierung zu stoppen und die Studie zu entblenden.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen für den Beginn der Studienbehandlung in Frage kamen, wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten entweder Cabozantinib oder ein Cabozantinib-ähnliches Placebo. Das Studienzentrum verwendete für die Randomisierung eine Interactive Response Technology (IRT).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden bei der Randomisierung durch ein interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (IxRS) über permutierte Blöcke nach folgenden Kriterien stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein)</li> <li>• Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie.  Die Randomisierung wurde mithilfe eines web-basierten Registrierungssystems (IRT) und einem interaktives Sprach-/Web-basierten Dialogsystem (IxRS) vorgenommen. Die Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe wurde gegenüber Patienten, Studienpersonal und Sponsor geheim gehalten.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme in das Registrierungssystem (IRT) wurde von den Angestellten des jeweiligen Studienzentrums durchgeführt. Das System gab je Patienten automatisch eine Bestätigung der Studienregistrierung und Informationen zur verblindeten Studienmedikation aus.  Mit der Erstellung des Randomisierungsplans wurde ein klinisches Forschungsinstitut beauftragt, das ein von der Studie unabhängiges, unverblindetes Team beschäftigte. Der von dem klinischen Forschungsinstitut erstellte Live-Zeitplan wurde auf einen gesicherten Server für den Anbieter des IxRS hochgeladen. Das Studienpersonal hatte bis zur autorisierten und dokumentierten Entblindung (16. April 2021) keinen Zugriff auf den Live-Zeitplan, die Masterliste der Blöcke oder die Blockgrößen. Auf jede Flasche oder Packung wurde eine eindeutige Packungsnummer aufgedruckt, die dem Patienten vom IxRS zugewiesen wurde, um sicherzustellen, dass die Patienten, die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfer, das Personal des Prüfzentrums und der Studiensponsor hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet blieben. Die Prüfarzte konnten beantragen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der radiologischen Progression, die von BIRC bestätigt wurde, entblindet werden.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/ Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Probanden / Patienten waren verblindet.  b) Personen, die Intervention/ Behandlung durchführten waren verblindet.  c) Personen, diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet.</p> <p>In der Crossover-Phase konnte der Prüfarzt nach Genehmigung durch den Sponsor die Verblindung einzelner Patienten mit vom BIRC bestätigter radiologischer PD über das IRT-System aufheben. Patienten ohne von BIRC bestätigter radiologischer PD wurden nicht entblindet und haben entweder die verblindete Studienbehandlung abgebrochen oder die verblindete Studienbehandlung und -bewertung fortgesetzt.</p> <p>Exelixis hatte keinen Zugang zu Studiendaten vor der Interimanalyse. Für die Primäranalyse der ORR und die Zwischenanalyse des PFS wurden die Mitarbeiter des Sponsors zum Zweck der Datenanalyse und der Einreichung bei den Zulassungsbehörden in begrenztem Umfang entblindet. Die unverblindeten Daten der gesamten Studie wurden den operativen Studienteams bei Exelixis, dem Auftragsforschungsinstitut, den Prüfarzten oder den Studienteilnehmern erst dann mitgeteilt, nachdem die Analysen dieser verschiedenen primären Endpunkte abgeschlossen waren und die Food and Drug Administration (FDA) zugestimmt hatte, dass Exelixis die Verblindung der Studie aufheben sollte.</p> <p>Die Verblindung wurde sichergestellt durch das identische Aussehen von Verum- und zugehöriger Placebomedikation. Die Möglichkeit der Entblindung bestand nur im Notfall über das IxRS.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war verpackt und in Farbe, Größe und Form so angepasst, dass es von Cabozantinib nicht zu unterscheiden war.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <p><u>Objektive Ansprechrate (ORR):</u></p> <p>Die Hypothesen, die bei der Analyse der ORR bewertet wurden, waren:</p> $H_0: ORR_{\text{Cabozantinib}} \leq ORR_{\text{Placebo}}$ $H_A: ORR_{\text{Cabozantinib}} > ORR_{\text{Placebo}}$ <p>Zum Testen der Hypothesen wurde der exakte Fisher-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,01</math> verwendet. Außerdem wurde eine Analyse unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode zur Anpassung an Stratifikationsfaktoren (vorange-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gangene Behandlung mit Lenvatinib [ja vs. nein], Alter bei Einverständniserklärung [<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre]) gemäß IRT durchgeführt.</p> <p>Punktschätzer der ORR, der Unterschied in der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen und die zugehörigen Konfidenzintervalle (KI) wurden berechnet. Die Odds Ratio und ihre KI wurden ebenfalls angegeben. Die zweiseitigen 95 %- und 99 %-KI wurden mit exakten Methoden berechnet, außer für die Differenz der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen und für das Odds Ratio, bei denen asymptotische Konfidenzgrenzen verwendet wurden.</p> <p>Wenn der p-Wert für den zweiseitigen exakten Fisher-Test kleiner als 0,01 war und der Punktschätzer für die ORR in der Cabozantinib-Gruppe höher war als in der Placebo-Gruppe, wurde die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied in der ORR gibt, verworfen, was darauf schließen lässt, dass die ORR in der Cabozantinib-Gruppe besser war als in der Placebo-Gruppe.</p> <p>Des Weiteren wurden Sensitivitäts- und supportive Analysen durchgeführt.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS):</u></p> <p>Die primäre Analyse des PFS war ereignisgesteuert und sollte durchgeführt werden, nachdem mindestens 193 Ereignisse aufgetreten waren. Eine einzige Zwischenanalyse des PFS (bei allen randomisierten Probanden zum Zeitpunkt des Datenschnitts, ITT-Population) war zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse geplant. Die primäre Analyse des PFS umfasste radiologische Progressionsereignisse, wie sie vom BIRC gemäß RECIST 1.1 bewertet wurden, sowie Todesfälle. Eine vom Prüfarzt festgestellte klinische Verschlechterung oder radiologische Progression wurde nicht als Ereignis für die primäre Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Hypothesen, die bei der Analyse des PFS bewertet wurden, waren:</p> $H_0: S(t)_{\text{Cabozantinib}} = S(t)_{\text{Placebo}}$ $H_A: S(t)_{\text{Cabozantinib}} \neq S(t)_{\text{Placebo}}$ <p>Dabei sind <math>S(t)_{\text{Cabozantinib}}</math> und <math>S(t)_{\text{Placebo}}</math> die Überlebensfunktionen für das PFS für die Cabozantinib- bzw. Placebo-Gruppe.</p> <p>Das Testen der Hypothesen zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mit dem stratifizierten Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,04 oder 0,05 durchgeführt. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre).</p> <p>Die mediane Dauer des PFS und die zugehörigen 96 %- oder 95 %-KI für jeden Behandlungsarm wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die stratifizierte HR und ihre 96 %- oder 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable und stratifiziert nach denselben Stratifikationsfaktoren geschätzt, die für den Log-Rank-Test verwendet wurden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Wenn der p-Wert für den stratifizierten Log-Rank-Test unter dem kritischen Wert für die Ablehnung der Nullhypothese lag und die HR (<math>\lambda_{\text{Cabozantinib}}/\lambda_{\text{Placebo}} &lt; 1</math>) war, musste die Nullhypothese abgelehnt werden, und es musste gefolgert werden, dass das PFS in der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe besser war.</p> <p>Des Weiteren wurden Sensitivitäts- und Zusatzanalysen durchgeführt.</p> <p>In der Studie waren keine sekundären Zielkriterien definiert.</p>												
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die primären Endpunkte (ORR, PFS) und für den weiteren Endpunkt Gesamtüberleben (OS) sind Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale a priori geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (CRF) (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, weiß, andere/nicht berichtet)</li> <li>• Geographische Region (Asien, Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/Europa, Rest der Welt)<sup>8</sup></li> <li>• ECOG PS zu Studienbeginn (0, 1)</li> <li>• Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF) (ja, nein)</li> <li>• Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF) (ja, nein)</li> <li>• Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF) (ja, nein)</li> <li>• Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI-Wirkstoffe für DTC pro Patient (CRF) (<math>1, \geq 2</math>)</li> <li>• Vorangegangene RAI-Therapie für DTC (CRF) (ja, nein)</li> <li>• Histologie (papillär, follikulär)</li> <li>• Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja, nein)</li> <li>• Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja, nein)</li> <li>• Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja, nein)</li> <li>• Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja, nein)</li> </ul>												
<b>Resultate</b>														
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung G-86												
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<p><u>Zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)</u></p> <p>a) Randomisierte Patienten:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT-Population</th> <th>OITT-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N = 187</td> <td>N = 100</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>N = 125</td> <td>N = 67</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>N = 62</td> <td>N = 33</td> </tr> </tbody> </table>		ITT-Population	OITT-Population	Gesamt	N = 187	N = 100	Cabozantinib	N = 125	N = 67	Placebo	N = 62	N = 33
	ITT-Population	OITT-Population												
Gesamt	N = 187	N = 100												
Cabozantinib	N = 125	N = 67												
Placebo	N = 62	N = 33												

<sup>8</sup> Abweichend von der dargestellten Definition im Statistischen Analyseplan wurden im Studienbericht folgende Kategorien ausgewertet: Asien, Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada, Europa, Rest der Welt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																												
	<p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>b) Behandelte Patienten</p> <table border="1" data-bbox="639 353 1386 562"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sicherheitspopulation (=ITT-Population)</th> <th>OITT-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N = 187</td> <td>N = 100</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>N = 125</td> <td>N = 67</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>N = 62</td> <td>N = 33</td> </tr> </tbody> </table> <p>c) Analysierte Patienten:</p> <table border="1" data-bbox="639 645 1386 815"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT-Population</th> <th>OITT-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N = 187</td> <td>N = 100</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>N = 125</td> <td>N = 67</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>N = 62</td> <td>N = 33</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)</u></p> <p>Anmerkung: Ende der Rekrutierung (Einschluss des letzten Patienten) war am 02.02.2021</p> <p>a) Randomisierte Patienten:</p> <table border="1" data-bbox="639 1016 1386 1256"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT-Population</th> <th>PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N = 258</td> <td>N = 187</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>N = 170</td> <td>N = 125</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>N = 88</td> <td>N = 62</td> </tr> </tbody> </table> <p>b) Behandelte Patienten</p> <table border="1" data-bbox="639 1339 1386 1615"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sicherheitspopulation (=ITT-Population)</th> <th>PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N = 258</td> <td>N = 187</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>N = 170</td> <td>N = 125</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>N = 88</td> <td>N = 62</td> </tr> </tbody> </table> <p>c) Analysierte Patienten:</p> <table border="1" data-bbox="639 1697 1386 1933"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT-Population</th> <th>PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N = 258</td> <td>N = 187</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>N = 170</td> <td>N = 125</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>N = 88</td> <td>N = 62</td> </tr> </tbody> </table>		Sicherheitspopulation (=ITT-Population)	OITT-Population	Gesamt	N = 187	N = 100	Cabozantinib	N = 125	N = 67	Placebo	N = 62	N = 33		ITT-Population	OITT-Population	Gesamt	N = 187	N = 100	Cabozantinib	N = 125	N = 67	Placebo	N = 62	N = 33		ITT-Population	PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)	Gesamt	N = 258	N = 187	Cabozantinib	N = 170	N = 125	Placebo	N = 88	N = 62		Sicherheitspopulation (=ITT-Population)	PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)	Gesamt	N = 258	N = 187	Cabozantinib	N = 170	N = 125	Placebo	N = 88	N = 62		ITT-Population	PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)	Gesamt	N = 258	N = 187	Cabozantinib	N = 170	N = 125	Placebo	N = 88	N = 62
	Sicherheitspopulation (=ITT-Population)	OITT-Population																																																												
Gesamt	N = 187	N = 100																																																												
Cabozantinib	N = 125	N = 67																																																												
Placebo	N = 62	N = 33																																																												
	ITT-Population	OITT-Population																																																												
Gesamt	N = 187	N = 100																																																												
Cabozantinib	N = 125	N = 67																																																												
Placebo	N = 62	N = 33																																																												
	ITT-Population	PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)																																																												
Gesamt	N = 258	N = 187																																																												
Cabozantinib	N = 170	N = 125																																																												
Placebo	N = 88	N = 62																																																												
	Sicherheitspopulation (=ITT-Population)	PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)																																																												
Gesamt	N = 258	N = 187																																																												
Cabozantinib	N = 170	N = 125																																																												
Placebo	N = 88	N = 62																																																												
	ITT-Population	PAS-Population (entspricht ITT-Population zum Datenschnitt vom 19.08.2020)																																																												
Gesamt	N = 258	N = 187																																																												
Cabozantinib	N = 170	N = 125																																																												
Placebo	N = 88	N = 62																																																												

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Angaben zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)</b></p> <p><b>Abbruch der verblindeten Studienbehandlung</b></p> <p><u>ITT-Population (N=72)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N=36 (29%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 8 (6,4%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 5 (4,0%)</li> <li>- Nicht im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 3 (2,4%)</li> </ul> </li> <li>• Radiologische Progression n = 14 (11%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- PD n = 13 (10%)</li> <li>- Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 1 (0,8%)</li> </ul> </li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 10 (8,0%)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 2 (1,6%)</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 1 (0,8%)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 1 (0,8%)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N=36 (58%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 1 (1,6%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 0</li> <li>- Nicht im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 1 (1,6%)</li> </ul> </li> <li>• Radiologische Progression n = 29 (47%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- PD n = 8 (13%)</li> <li>- Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 21 (34%)</li> </ul> </li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 6 (9,7%)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 0</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 0</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> </ul> <p><u>OITT-Population (N=54)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N=30 (45%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 6 (9,0%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 5 (7,5%)</li> <li>- Nicht im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 1 (1,5%)</li> </ul> </li> <li>• Radiologische Progression n = 13 (19%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- PD n = 12 (18%)</li> <li>- Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 1 (1,5%)</li> </ul> </li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 8 (12%)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 1 (1,5%)</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 1 (1,5%)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to Follow-up n = 1 (1,5 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N = 24 (73 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 1 (3,0%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 0</li> <li>- Nicht im Zusammenhang mit Studienbehandlung n = 1 (3,0%)</li> </ul> </li> <li>• Radiologische Progression n = 19 (58 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>- PD n = 7 (21 %)</li> <li>- Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 12 (36 %)</li> </ul> </li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 4 (12 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 0</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 0</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> </ul> <p><b>Abbruch der radiologischen Nachbeobachtung</b></p> <p><u>ITT-Population (N = 60)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N = 38 (30 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 11 (8,8 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 1 (0,8 %)</li> <li>• Abgeschlossen n = 10 (8,0 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 6 (4,8 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 3 (2,4 %)</li> <li>• Andere n = 7 (5,6 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N = 22 (35 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 10 (16 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> <li>• Abgeschlossen n = 7 (11 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 1 (1,6 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 1 (1,6 %)</li> <li>• Andere n = 3 (4,8 %)</li> </ul> <p><u>OITT-Population (N = 45)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N = 30 (45 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 10 (15 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> <li>• Abgeschlossen n = 9 (13 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 3 (4,5 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 3 (4,5 %)</li> <li>• Andere n = 5 (7,5 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N = 15 (45 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 5 (15 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> </ul>

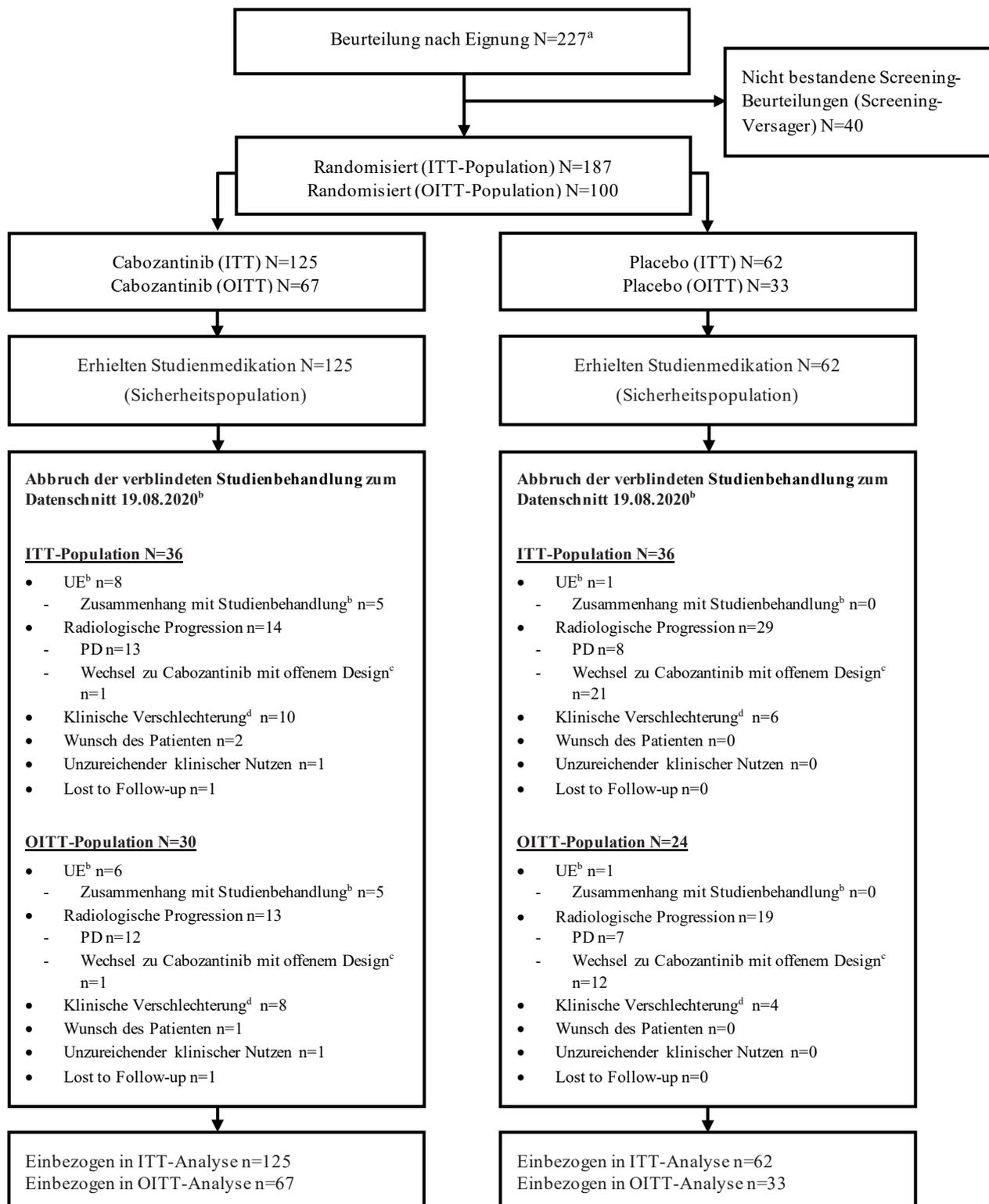
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgeschlossen n = 6 (18 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 1 (3,0 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 1 (3,0 %)</li> <li>• Andere n = 2 (6,1 %)</li> </ul> <p><b>Abbruch der Überlebensnachbeobachtung</b></p> <p><u>ITT-Population (N=45)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N= 28 (22 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 23 (18 %)</li> <li>• Widerruf der vollständigen Einwilligung zu allen Studieneingriffen und nicht-interventionellen Studienbewertungen n = 3 (2,4 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 2 (1,6 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N= 17 (27 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 17 (27 %)</li> <li>• Widerruf der vollständigen Einwilligung zu allen Studieneingriffen und nicht-interventionellen Studienbewertungen n = 0</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> </ul> <p><u>OITT-Population (N= 31)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N= 21 (31 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 17 (25 %)</li> <li>• Widerruf der vollständigen Einwilligung zu allen Studieneingriffen und nicht-interventionellen Studienbewertungen n = 2 (3,0 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 2 (3,0 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N= 10 (30 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 10 (30 %)</li> <li>• Widerruf der vollständigen Einwilligung zu allen Studieneingriffen und nicht-interventionellen Studienbewertungen n = 0</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> </ul> <p>Zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) wurden insgesamt 21 Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, für einen Crossover zugelassen; zwei dieser Patienten begannen jedoch erst nach dem Datenschnitt mit der offenen Behandlung mit Cabozantinib und sind in den deskriptiven Statistiken der Patienten, die den Crossover vollzogen haben, nicht berücksichtigt. Von den 19 Patienten, die den Wechsel vollzogen, brachen fünf die Behandlung mit Cabozantinib nach dem Wechsel ab. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung war eine klinische Verschlechterung (drei Patienten). Zwei Patienten, die auf Cabozantinib randomisiert worden waren, wechselten zur offenen Cabozantinib-Behandlung (bei einem Patienten wurde die verblindete Studienbehandlung aufgrund von PD abgebrochen). Einer dieser Patienten brach die Behandlung in der offenen Phase der Studie nach der Umstellung aufgrund einer klinischen Verschlechterung ab.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Angaben zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)</b></p> <p><b>Abbruch der verblindeten Studienbehandlung</b></p> <p><u>ITT-Population (N=135)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N= 74 (44 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE oder SUE nicht im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung n = 14 (8,2 %)</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung n = 26 (15 %)</li> <li>• Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 7 (4,1 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 13 (7,6 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 7 (4,1 %)</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 1 (0,6 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 1 (0,6 %)</li> <li>• Tod n = 3 (1,8 %)</li> <li>• Entscheidung des Sponsors, Grund nicht UE n = 2 (1,2 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N= 61 (69 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE oder SUE nicht im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung n = 1 (1,1 %)</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung n = 10 (11 %)</li> <li>• Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 40 (45 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 8 (9,1 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 0</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 0</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> <li>• Tod n = 1 (1,1 %)</li> <li>• Entscheidung des Sponsors, Grund nicht UE n = 1 (1,1 %)</li> </ul> <p><u>PAS-Population (N= 119)</u></p> <p><u>Cabozantinib-Arm: N= 68 (54 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE oder SUE nicht im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung n = 14 (11 %)</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung n = 24 (19 %)</li> <li>• Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 7 (5,6 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 12 (9,6 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 5 (4,0 %)</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 1 (0,8 %)</li> <li>• Lost to Follow-up n = 1 (0,8 %)</li> <li>• Tod n = 2 (1,6 %)</li> <li>• Entscheidung des Sponsors, Grund nicht UE n = 2 (1,6 %)</li> </ul> <p><u>Placebo-Arm: N= 51 (82 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE oder SUE nicht im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung n = 1 (1,6 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortschreiten der Erkrankung n = 8 (13 %)</li> <li>• Wechsel zu Cabozantinib mit offenem Design nach Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit durch das BIRC n = 35 (56 %)</li> <li>• Klinische Verschlechterung n = 7 (11 %)</li> <li>• Wunsch des Patienten n = 0</li> <li>• Unzureichender klinischer Nutzen n = 0</li> <li>• Lost to Follow-up n = 0</li> <li>• Tod n = 0</li> <li>• Entscheidung des Sponsors, Grund nicht UE n = 0</li> </ul> <p>Weitere Informationen liegen zum Datenschnitt vom 08.02.2021 (CCO2) nicht vor.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 27. Februar 2019 randomisiert. Am 19. August 2020 (CCO1) fand der erste Datenschnitt der Zwischenanalyse statt (mindestens 6 Monate Nachbeobachtung für die ersten 100 Probanden). Am 02. Februar 2021 wurde der letzte Patient randomisiert. Am 08. Februar 2021 (CCO2) fand der zweite Datenschnitt statt.</p> <p>Qualifizierende Screening-Untersuchungen (Screening-Phase) wurden innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Nachbeobachtungs-Phase im Cabozantinib-Arm wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Cabozantinib-Dosis und dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der letzten Cabozantinib-Dosis + 30 Tage, Datum des Widerrufs der Einwilligung durch den Patienten, Datum des Todes oder Datum des Datenschnitts.</p> <p>Die Nachbeobachtungs-Phase im Placebo-Arm wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Placebo-Dosis und dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der letzten Placebo-Dosis, Datum des Widerrufs der Einwilligung durch den Patienten, Datum des Todes, dem Datum des Erhalts von Cabozantinib – 1 Tag oder Datum des Datenschnitts.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Da die Studie bei der ersten Zwischenanalyse (Datenschnitt 19. August 2020 [CCO1]) eine signifikante Verbesserung des PFS zeigte, wurde die Rekrutierung vorzeitig beendet und der letzte Proband wurde am 02. Februar 2021 randomisiert.</p> <p>Die Studienzentren blieben während der Wirksamkeitsanalysen verblindet und wurden schließlich am 16. April 2021 entblindet und erhielten individuelle Behandlungsanweisungen, um einen möglichen Crossover zu ermöglichen. Die Studienteilnehmer werden weiterhin hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit nachbeobachtet.</p>
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; BIRC: Unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde; BOR: Bestes Ansprechen; BSC: Best-Supportive-Care; CAPN: Brust, Bauch, Becken und Hals; CCO: Clinical Cutoff; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Vollständiges Ansprechen; CRF: Prüfbogen (Case report Form); CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBP: Diastolischer Blutdruck; dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure;</p>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>DoR: Dauer des objektiven Ansprechens; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; FDA: Food and Drug Administration; FSH: Follikelstimulierende Hormon; FTC: Follikuläres Schilddrüsenkarzinom; g: Gramm; GI: Gastrointestinal; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LMWH: Niedermolekulares Heparin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; mIU: Milli-Internationale Einheiten; ml: Milliliter; MRT: Magnetresonanztomographie; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Fortschreiten einer Erkrankung; PD-1: Programmierter Zelltod-1; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom; QTcF: QT-Intervall nach Fridericia; RAI: Radiojod; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sec: Sekunde; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TSH: Thyreoidea-stimulierende Hormon; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normwerts; VEGFR: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor; WHO: Weltgesundheitsorganisation; <math>\mu</math>IU: Mikro-Internationale Einheiten</p>

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



a: Zum Datenschnitt am 19.08.2020 (CCO1) befanden sich insgesamt 25 Patienten im Screening, deren Eignung noch nicht feststand.

b: Ausgenommen UE aufgrund von Krankheitsprogression

c: Für den Wechsel zur offenen Studienbehandlung mussten die Patienten eine vom BIRC bestätigte fortschreitende Erkrankung aufweisen.

d: Klinische Verschlechterung umfasst UE oder SUE im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit

Abbildung G-86: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie COSMIC-311 (XL184-311) zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1)

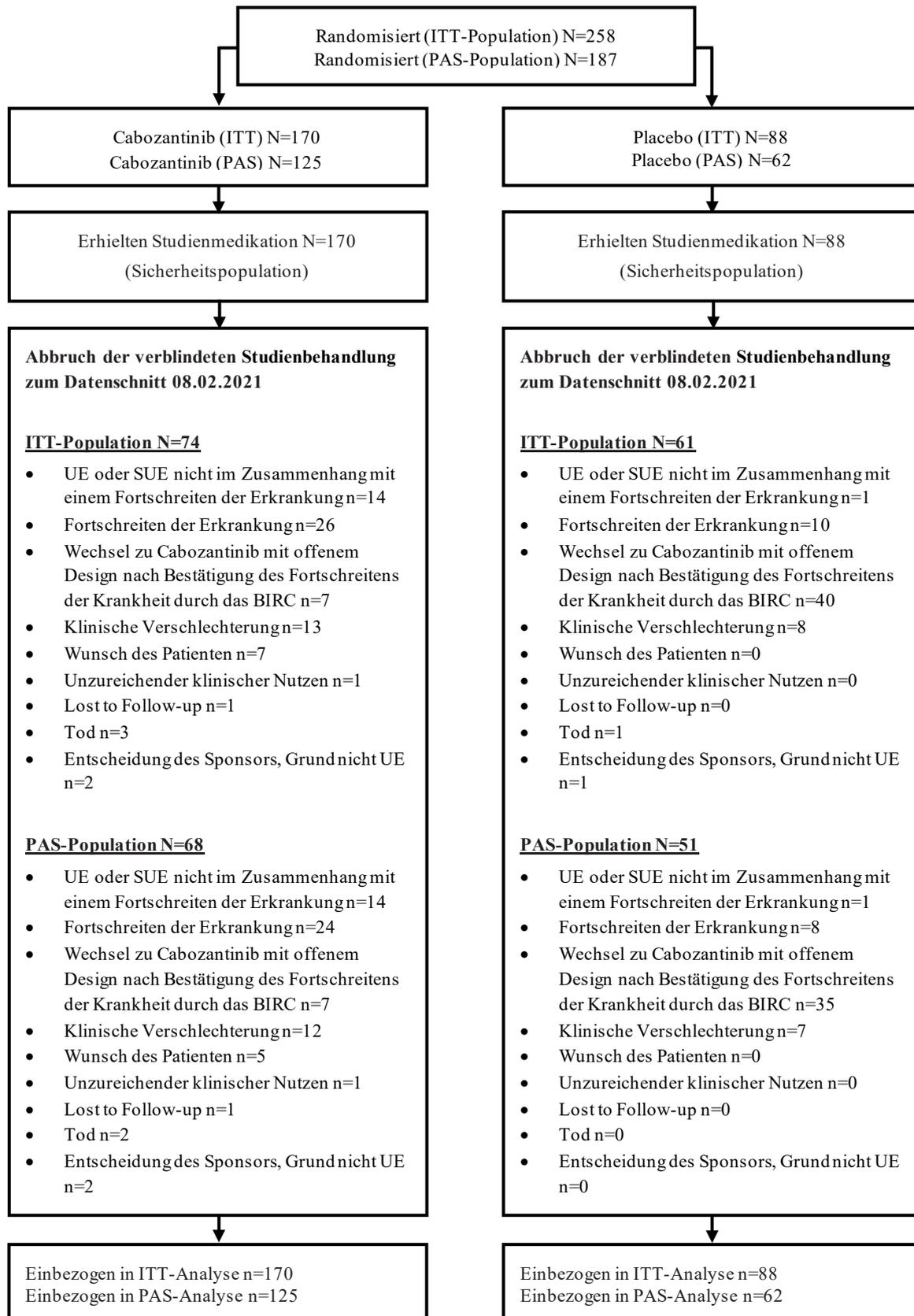


Abbildung G-87: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie COSMIC-311 (XL184-311) zum Datenschnitt 08.02.2021 (CCO2)

**Anhang G-2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle G-35: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COSMIC-311 (XL184-311)

Studie: **COSMIC-311 (XL184-311)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report XL184-311 (Exelixis 2021a, 2021b)	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie. (CSR)

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine doppelblinde Studie. Patienten wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine doppelblinde Studie. Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen wurden bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Das Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–5 als niedrig eingestuft.

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Für Patienten im Placebo-Arm war ein Cross-Over nach radiologischer Krankheitsprogression erlaubt. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 08. Februar 2021 (CCO2) haben 40 (45,5%) Patienten des Placebo-Arms zu einer Behandlung mit Cabozantinib gewechselt. In der Auswertung wurden diese Patienten im Placebo-Arm berücksichtigt und nicht zensiert. Dieses führte möglicherweise zu einer Verzerrung zuungunsten der Prüflintervention.

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie COSMIC-3 11 (XL184-3 11) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die primäre Analyse der ORR erfolgte laut Studienprotokoll für die ersten n = 100 randomisierten Patienten (OITT-Population). Zusätzlich erfolgt eine Auswertung für alle randomisierten Patienten (ITT-Population), so dass das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt betrachtet wird.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT-Population durchgeführt. Diese beinhaltet für den Datenschnitt vom 19. August 2020 (CCO1) 124 Patienten im Cabozantinib-Arm, einen weniger als in der ITT-Population, und 62 Patienten im Placebo-Arm, das der ITT-Population entspricht. Basierend auf der PRO-ITT-Population betragen die Rücklaufquoten zu Studienbeginn 99,2% im Cabozantinib-Arm und 100% im Placebo-Arm. Eine Rücklaufquote von mindestens 70% konnte für den Cabozantinib-Arm in der PRO-ITT-Population bis Woche 9 und im Placebo-Arm bis Woche 5 erreicht werden. Die Erhebungen fanden bei Studienbeginn, danach alle vier Wochen bis Behandlungswoche 25 und anschließend alle acht Wochen statt. Bei Patienten, die in die Crossover-Phase wechselten, oder wenn die Studie in die Erhaltungsphase überging, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr erhoben. Nach dem Datenschnitt vom 19. August 2020 (CCO1) wurden weitere 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zum Datenschnitt vom 08. Februar 2021 (CCO2) erfolgten lediglich Korrekturen in der Datenbasis, die Erhebung wurde nicht weiter fortgeführt. Somit erfolgte keine Erhebung bei den Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 19. August 2020 (CCO1) eingeschlossen wurden.

---

**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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie COSMIC-311 (XL184-311) ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Cabozantinib und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Während der Behandlung mit Cabozantinib wurden nach der hohen Anfangsdosis patienten-individuelle Dosisreduzierungen durchgeführt, um die Nebenwirkungen auf ein erträgliches Maß zu senken. (CSR)

Für Patienten im Placebo-Arm war ein Cross-Over nach radiologischer Krankheitsprogression erlaubt. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 08. Februar 2021 (CCO2) haben 40 (45,5 %) Patienten des Placebo-Arms zu einer Behandlung mit Cabozantinib gewechselt. In der Auswertung wurden diese Patienten im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des Cross-Over zensiert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

#### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### Anhang G-3: Darstellung der Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) in der Studie COSMIC-311

Tabelle G-36: Ergebnisse für UE (mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen) zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>					
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>					
117/125 (93,6%)	0,43 [0,36; 0,49]	52/62 (83,9%)	0,49 [0,46; 0,79]	1,68 [1,19; 2,39]	p=0,0030
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
117/125 (93,6%)	0,43 [0,36; 0,49]	52/62 (83,9%)	0,49 [0,46; 0,79]	1,68 [1,19; 2,39]	p=0,0030
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>					
43/125 (34,4%)	10,84 [5,78; 15,67]	18/62 (29,0%)	n. e. [3,78; n. e.]	0,77 [0,43; 1,35]	p=0,3579
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
42/125 (33,6%)	10,84 [7,39; 15,67]	18/62 (29,0%)	n. e. [3,78; n. e.]	0,74 [0,42; 1,32]	p=0,3081
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
80/125 (64,0%)	2,76 [1,61; 3,78]	17/62 (27,4%)	n. e. [4,60; n. e.]	2,48 [1,46; 4,20]	p=0,0005
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
79/125 (63,2%)	2,76 [1,61; 3,78]	17/62 (27,4%)	n. e. [4,60; n. e.]	2,46 [1,45; 4,17]	p=0,0006
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen</b>					
16/125 (12,8%)	15,67 [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,51; 6,32]	p=0,3612
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
16/125 (12,8%)	15,67 [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,51; 6,32]	p=0,3612
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>					
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>					
66/67 (98,5%)	0,43 [0,26; 0,49]	29/33 (87,9%)	0,62 [0,46; 1,18]	1,89 [1,17; 3,05]	p=0,0078
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
66/67 (98,5%)	0,43 [0,26; 0,49]	29/33 (87,9%)	0,62 [0,46; 1,18]	1,89 [1,17; 3,05]	p=0,0078
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>					
30/67 (44,8%)	10,84 [5,78; 15,67]	10/33 (30,3%)	n. e. [3,78; n. e.]	0,73 [0,34; 1,57]	p=0,4160

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
29/67 (43,3 %)	10,84 [7,39; 15,67]	10/33 (30,3 %)	n. e. [3,78; n. e.]	0,69 [0,32; 1,49]	p=0,3405
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
50/67 (74,6 %)	3,02 [1,31; 4,44]	10/33 (30,3 %)	n. e. [3,78; n. e.]	2,38 [1,19; 4,75]	p=0,0115
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
50/67 (74,6 %)	3,02 [1,31; 4,44]	10/33 (30,3 %)	n. e. [3,78; n. e.]	2,38 [1,19; 4,75]	p=0,0115
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen</b>					
14/67 (20,9 %)	15,67 [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,17 [0,53; 32,89]	p=0,1411
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>					
14/67 (20,9 %)	15,67 [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,17 [0,53; 32,89]	p=0,1411
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte <math>&lt; 1</math> einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; RCT: Randomized controlled trial; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>					

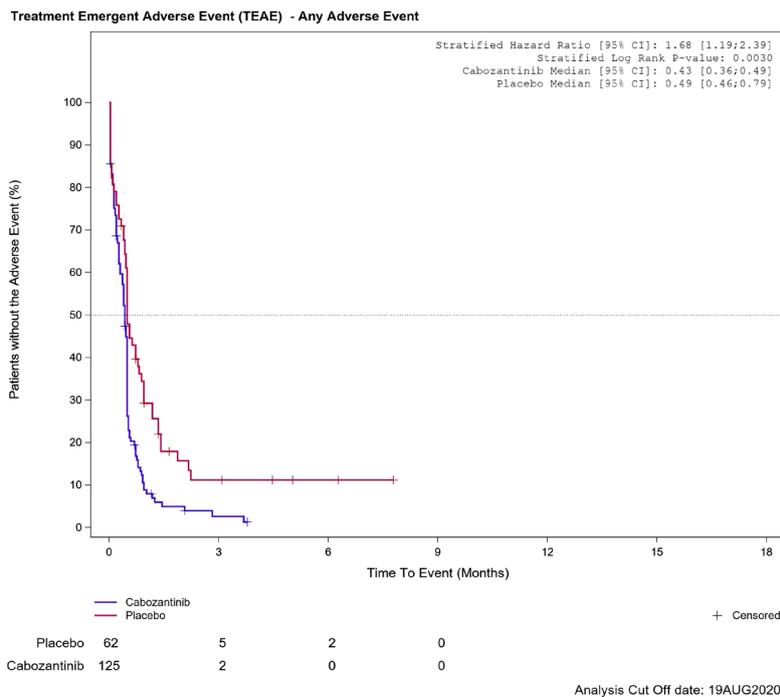


Abbildung G-88: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

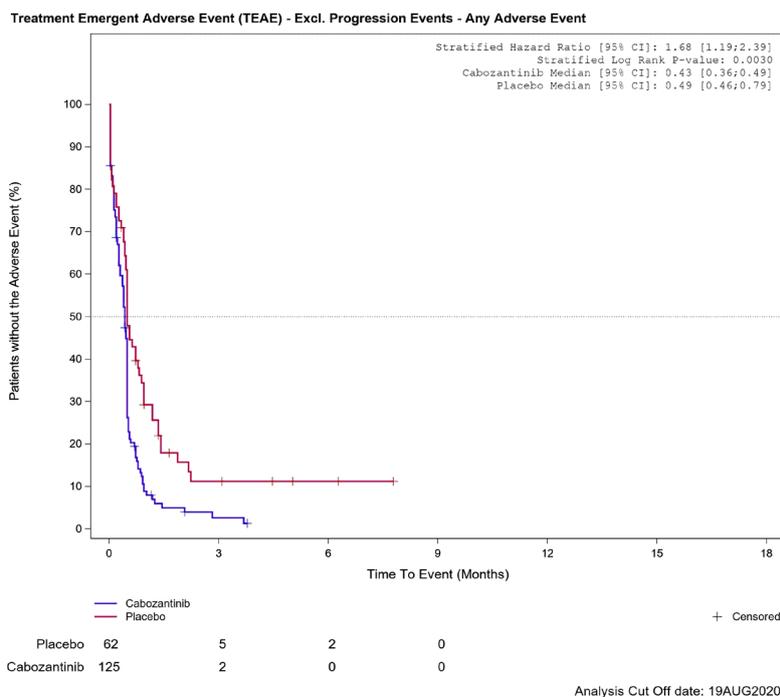


Abbildung G-89: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

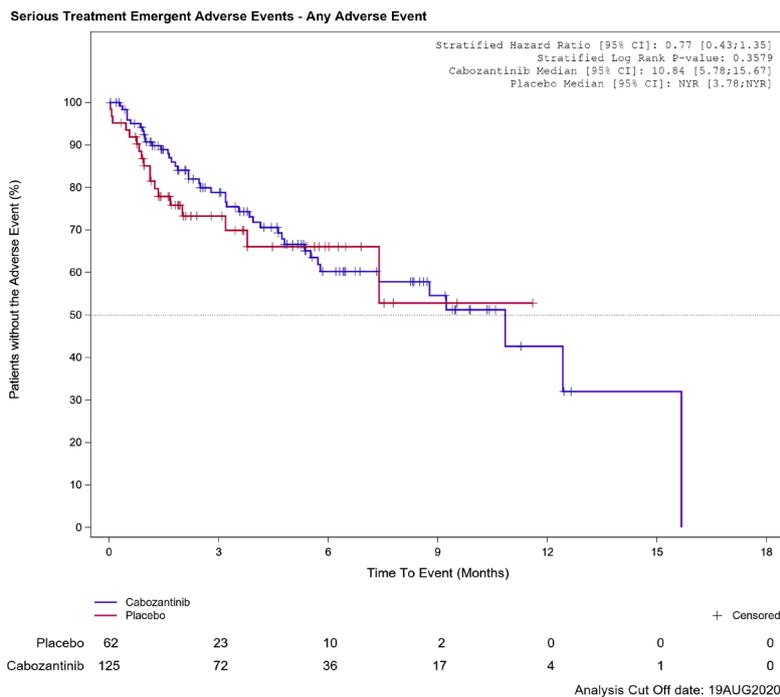


Abbildung G-90: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

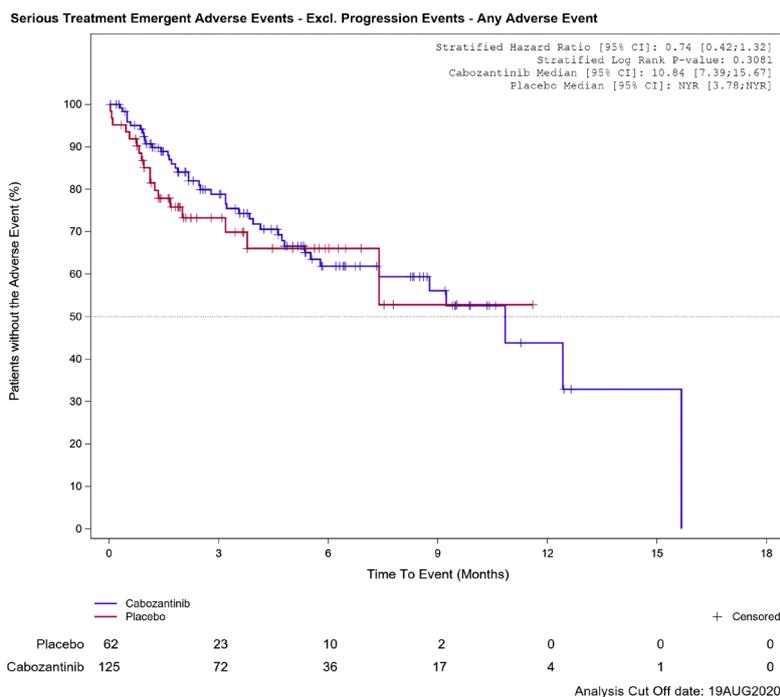


Abbildung G-91: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

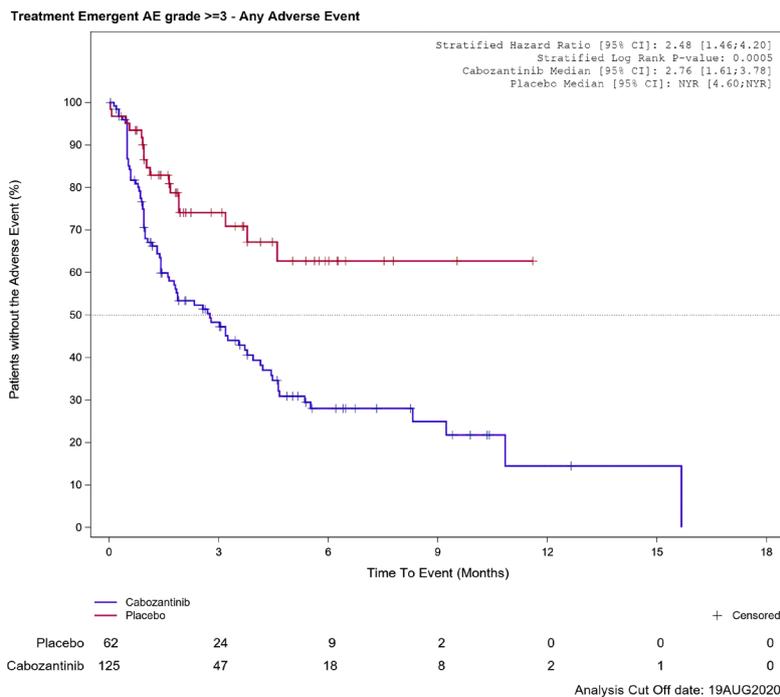


Abbildung G-92: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

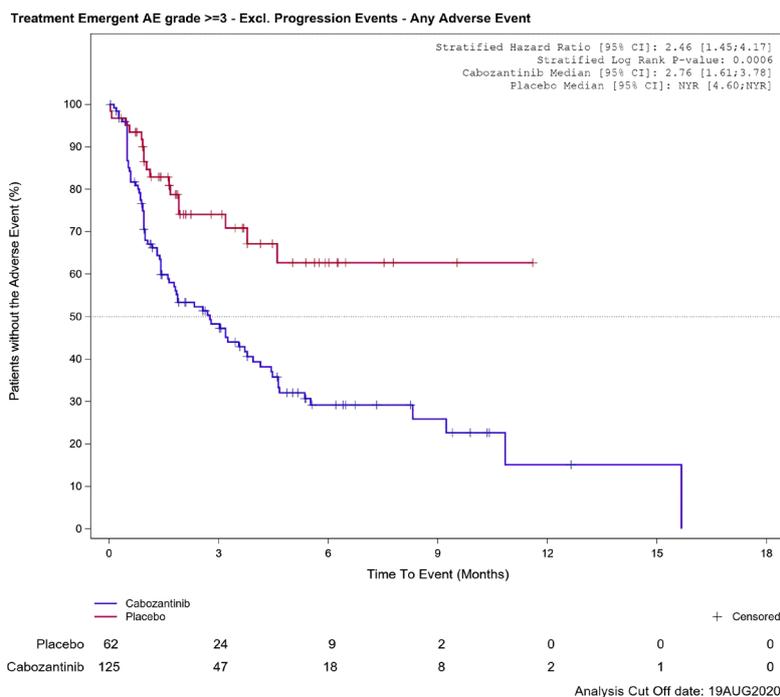


Abbildung G-93: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

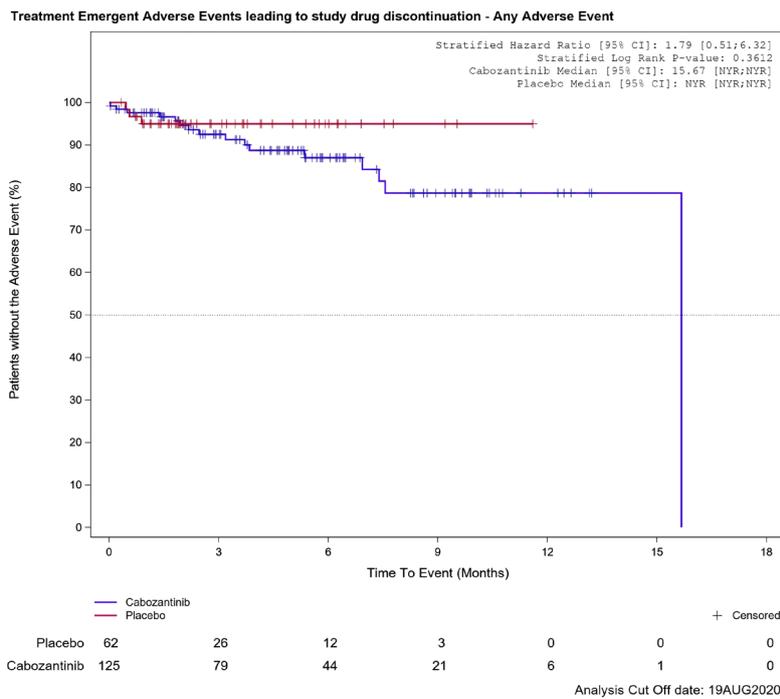


Abbildung G-94: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

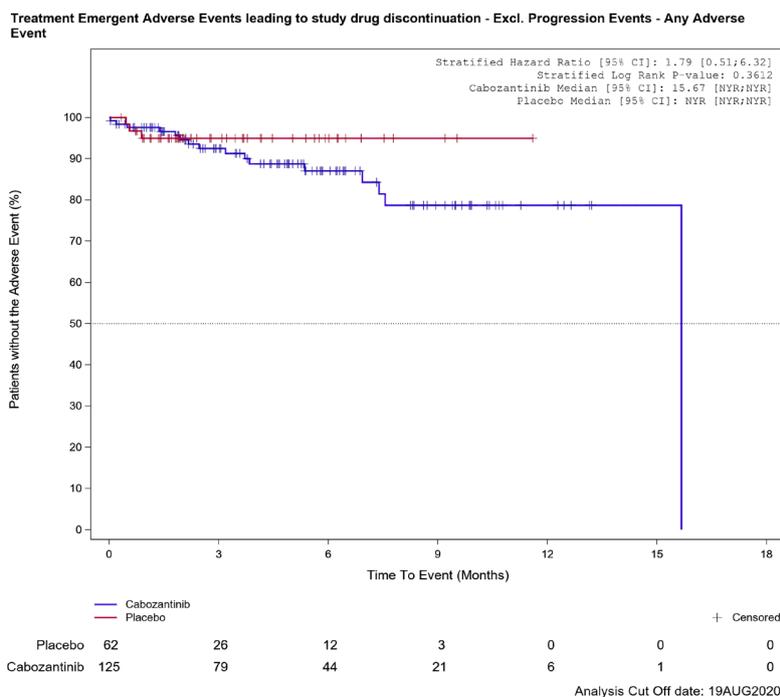


Abbildung G-95: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

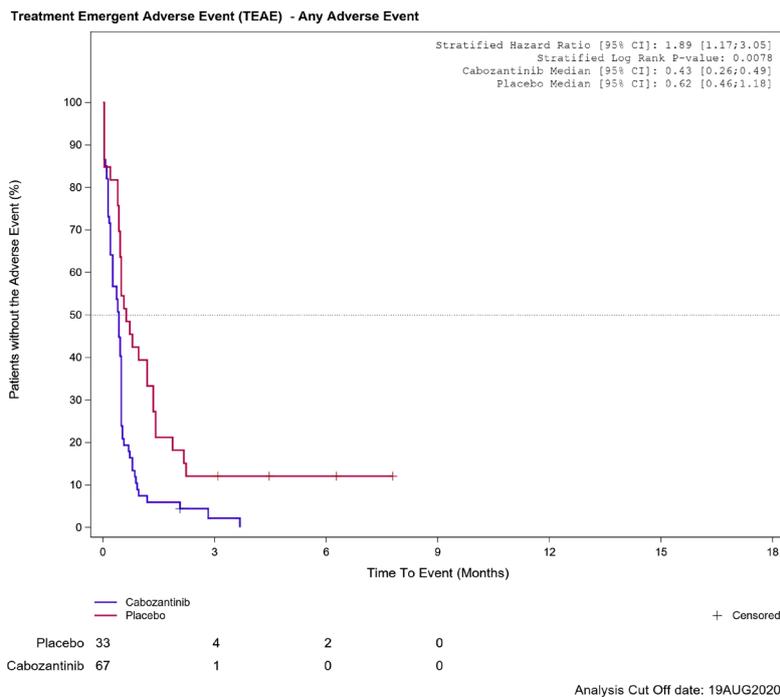


Abbildung G-96: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

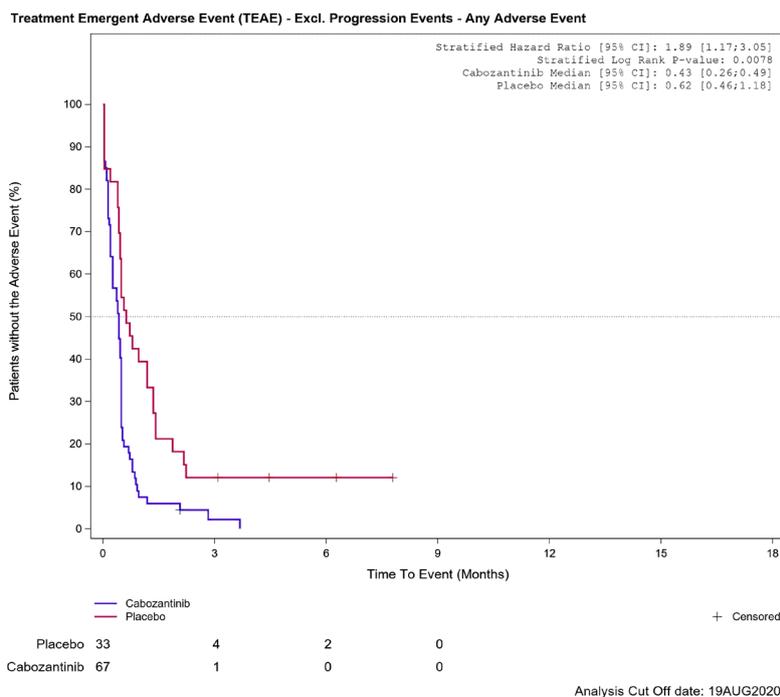


Abbildung G-97: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

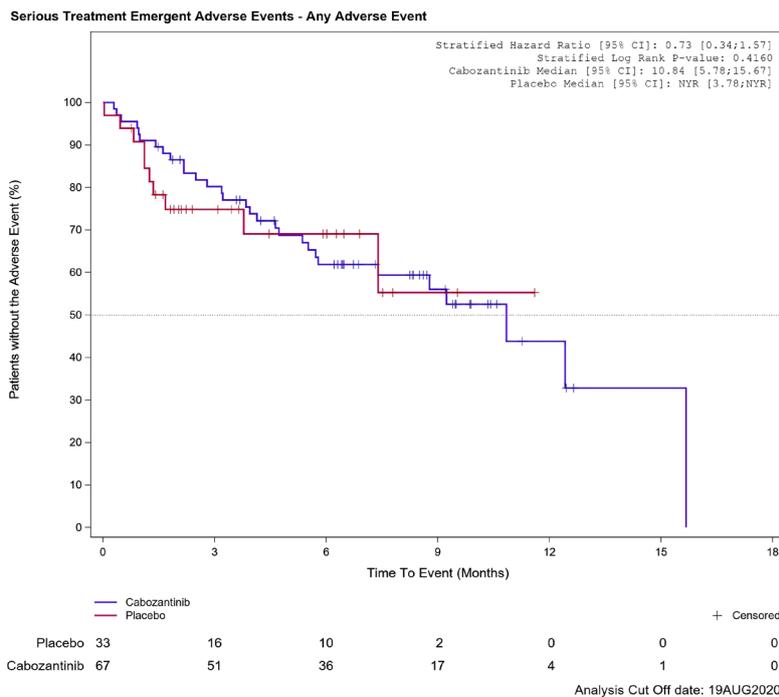


Abbildung G-98: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

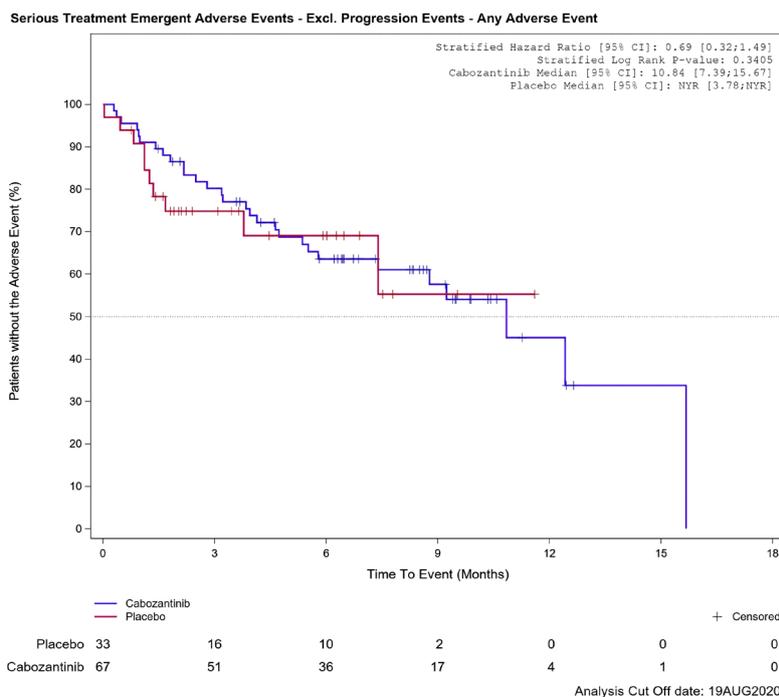


Abbildung G-99: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

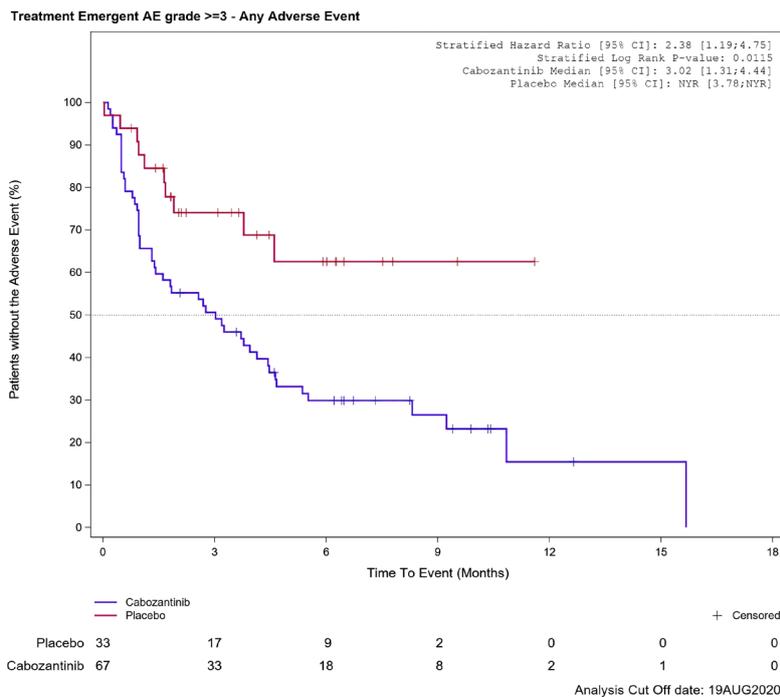


Abbildung G-100: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

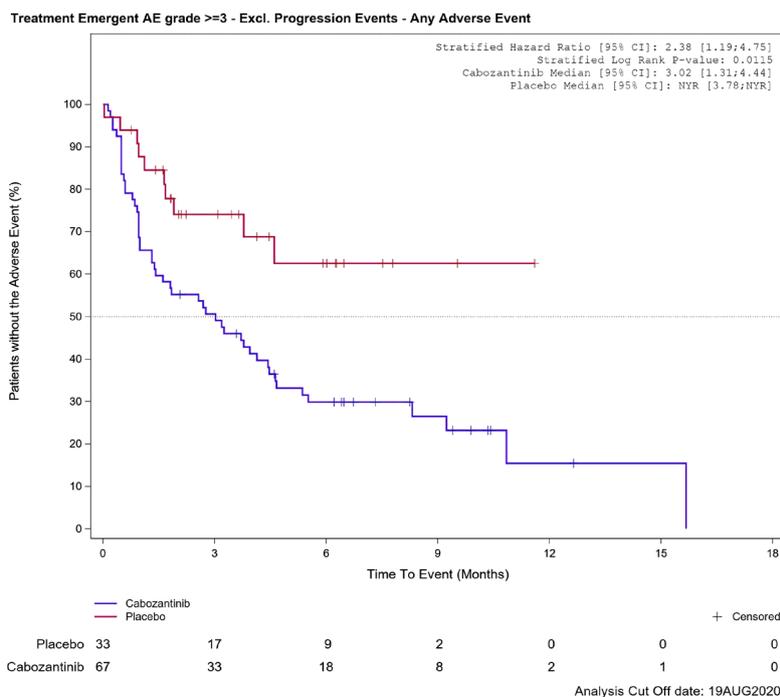


Abbildung G-101: Kaplan-Meier Kurve für Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

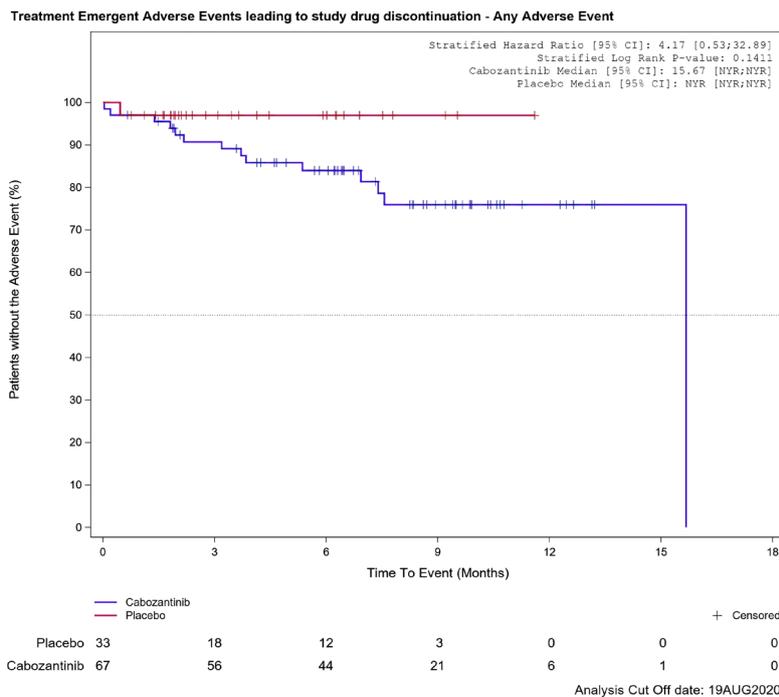


Abbildung G-102: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

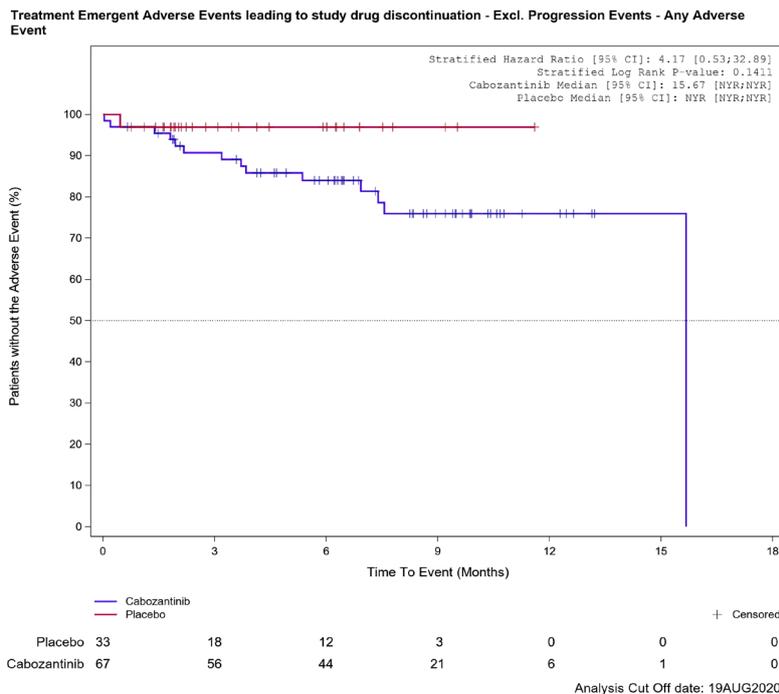


Abbildung G-103: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Fall von Null-Ereignissen in einem Arm ist die Berechnung einer Hazard Ratio nicht aussagekräftig und wird deshalb nicht dargestellt. Für die entsprechenden Endpunkte wird auf die Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve verzichtet.

Tabelle G-37: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>					
<b>Zu überwachende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Gastrointestinale Perforation</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Fistel</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Fistel</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Fistel</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Abszess</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Abszess</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Abszess</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
12/125 (9,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
5/125 (4,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
6/125 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Wundkomplikationen</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Hypertonie</b>					
37/125 (29,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,89 [2,12; 22,37]	p=0,0002
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hypertonie</b>					
12/125 (9,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,77 [0,62; 12,41]	p=0,1661
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Hypertonie</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,07; 1,66]	p=0,1570

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

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Osteonekrose</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,02; 5,19]	p=0,3890
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,02; 5,19]	p=0,3890
<b>Zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
57/125 (45,6 %)	5,06 [2,00; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
13/125 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Proteinurie</b>					
20/125 (16,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,78 [1,35; 24,77]	p=0,0071
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Proteinurie</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Proteinurie</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Diarrhö</b>					
64/125 (51,2 %)	3,68 [1,81; 4,96]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	19,37 [4,74; 79,26]	p<0,0001
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Diarrhö</b>					
9/125 (7,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Diarrhö</b>					
4/125 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
5/125 (4,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,16 [0,25; 18,65]	p=0,4727
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): QT Verlängerung</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,13; 12,06]	p=0,8557

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

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,07; 9,26]	p=0,8697
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3): Hepatotoxische UE</b>					
0/125 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
1/125 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [16,10; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3): Nierenversagen</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [16,10; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
5/125 (4,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,08; 1,34]	p=0,1020
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3): Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
3/125 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,08; 8,28]	p=0,8788
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
2/125 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,06; 7,15]	p=0,7088
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>					
<b>Zu überwachende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3): Gastrointestinale Perforation</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Fistel</b>					
0/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Fistel</b>					
0/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Fistel</b>					
0/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Abszess</b>					
3/67 (4,5 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Abszess</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Abszess</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Blutung (≥ Grad 3)</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [16,20; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
4/67 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Wundkomplikationen</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Wundkomplikationen</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Hypertonie</b>					
24/67 (35,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/33 (9,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,48 [1,35; 14,91]	p=0,0073
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hypertonie</b>					
9/67 (13,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,44; 9,66]	p=0,3437
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Hypertonie</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
3/67 (4,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [9,10; n. e.]	0,43 [0,07; 2,75]	p=0,3590
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Osteonekrose</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,02; 5,51]	p=0,4249
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,02; 5,51]	p=0,4249
<b>Zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
37/67 (55,2 %)	2,83 [1,41; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
10/67 (14,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Proteinurie</b>					
14/67 (20,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Proteinurie</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Proteinurie</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zu überwachende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: Diarrhö</b>					
39/67 (58,2 %)	3,68 [1,81; 5,26]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Diarrhö</b>					
3/67 (4,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Diarrhö</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
3/67 (4,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): QT Verlängerung</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hepatotoxische UE</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE</b>					
0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Nierenversagen</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen</b>					
1/67 (1,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
4/67 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,08; 2,94]	p=0,4186
<b>Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3): Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,06; 7,47]	p=0,7376
<b>SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</b>					
2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,06; 7,47]	p=0,7376
<p>a : Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte <math>&lt; 1</math> einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b : Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>					

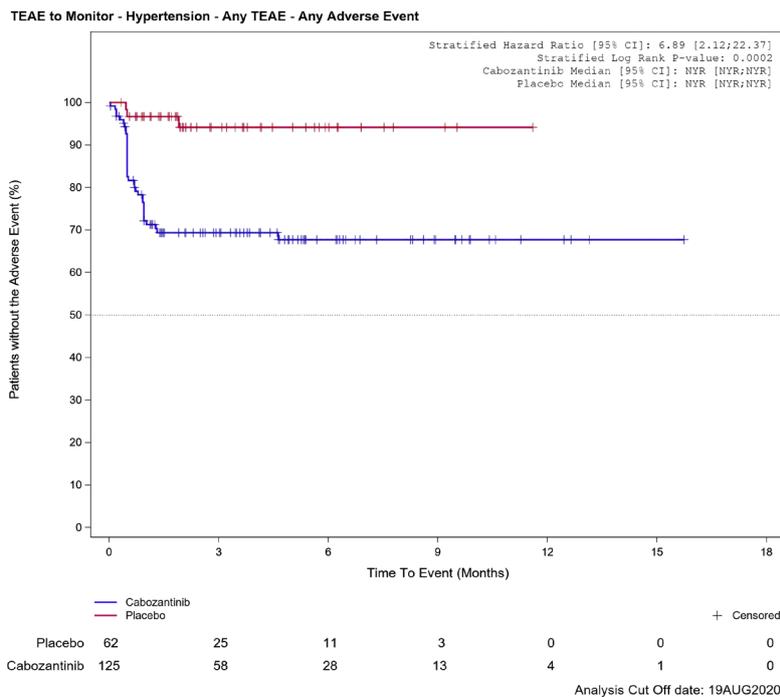


Abbildung G-104: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

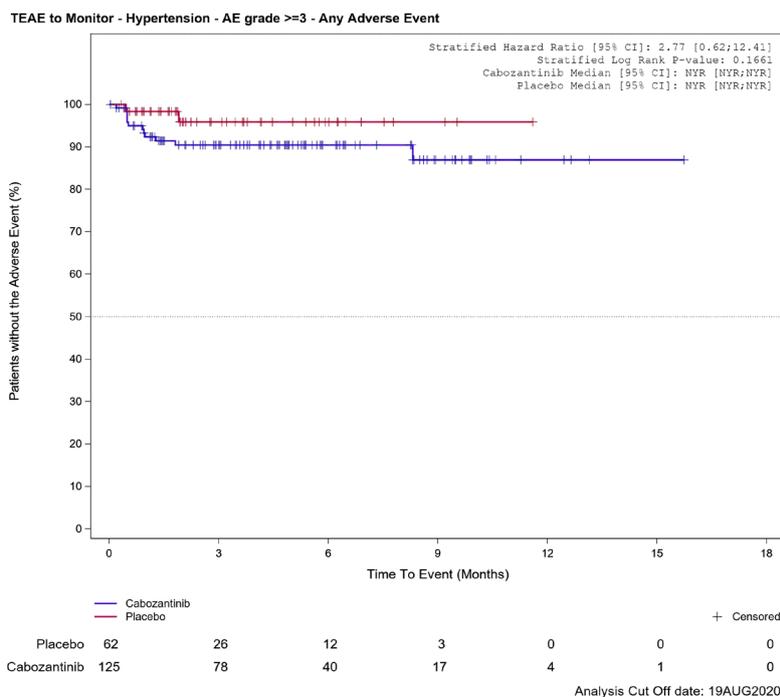


Abbildung G-105: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3): Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

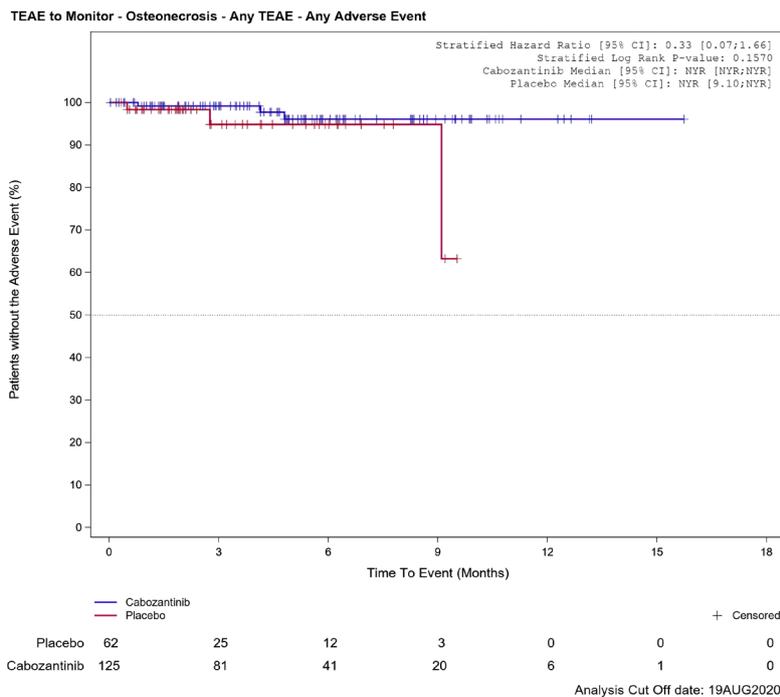


Abbildung G-106: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

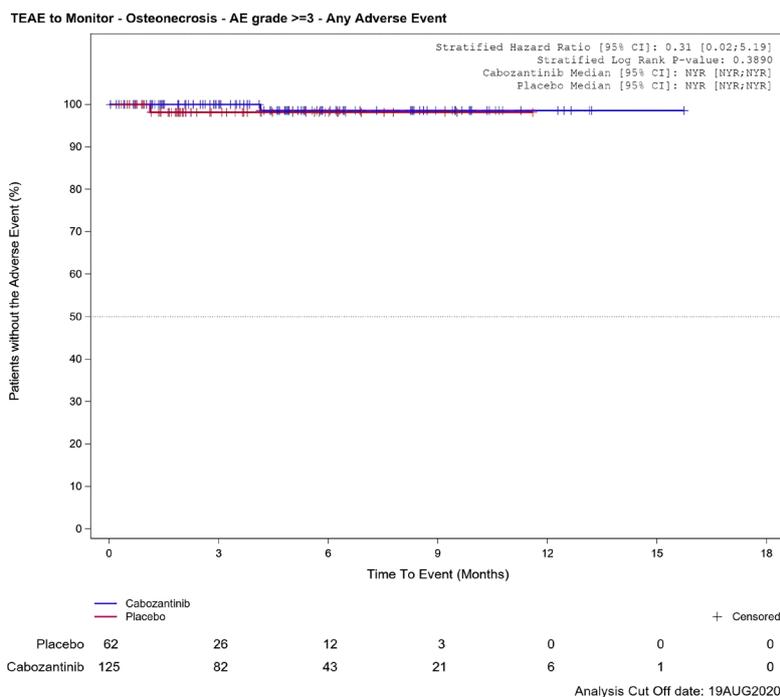


Abbildung G-107: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



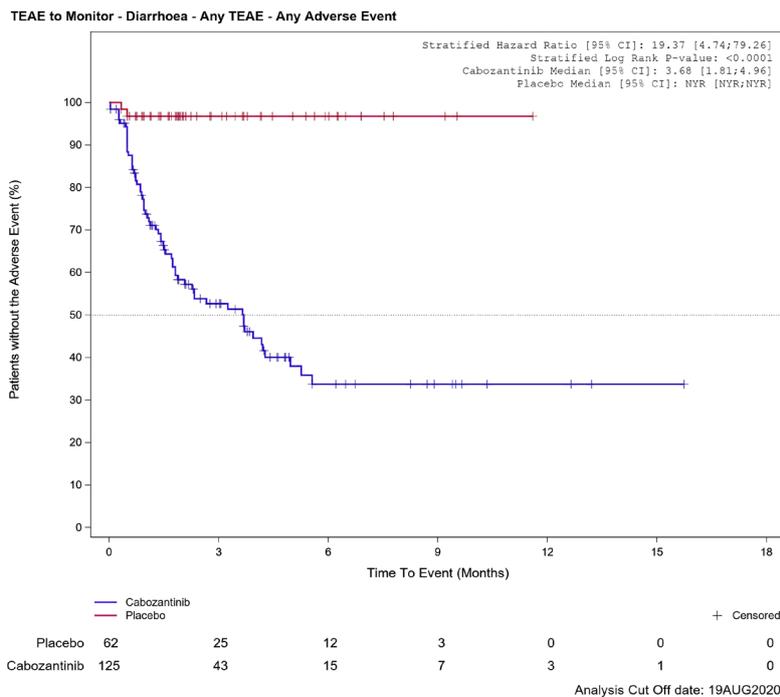


Abbildung G-110: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Diarrhö für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

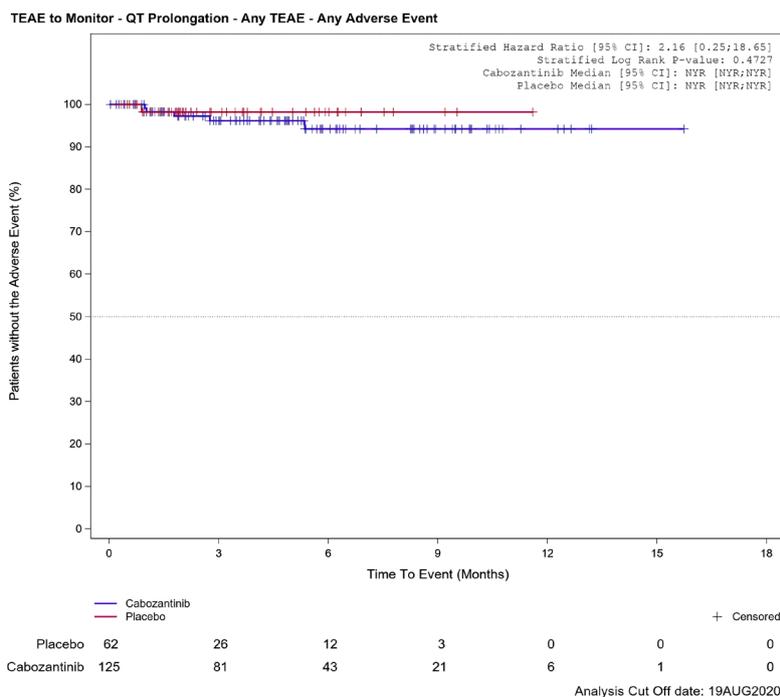


Abbildung G-111: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

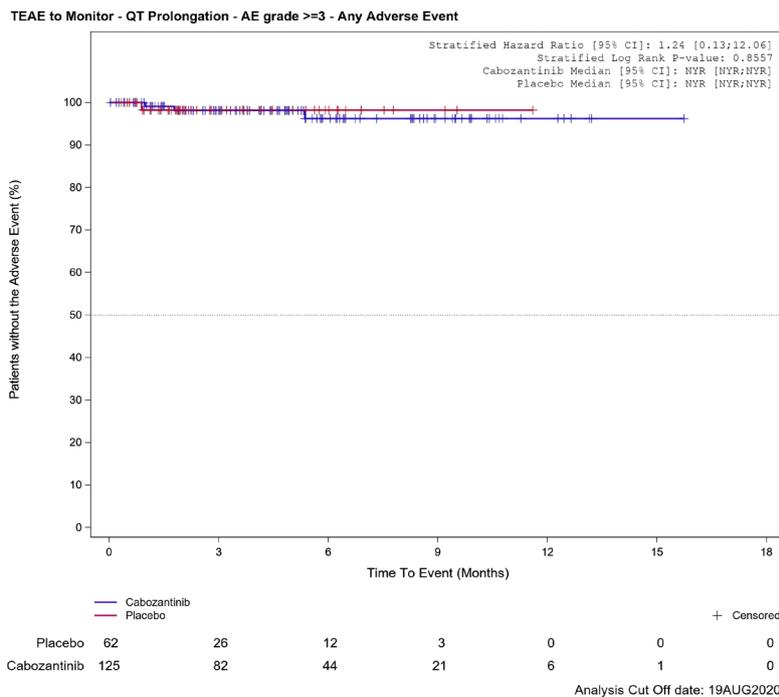


Abbildung G-112: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): QT Verlängerung für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

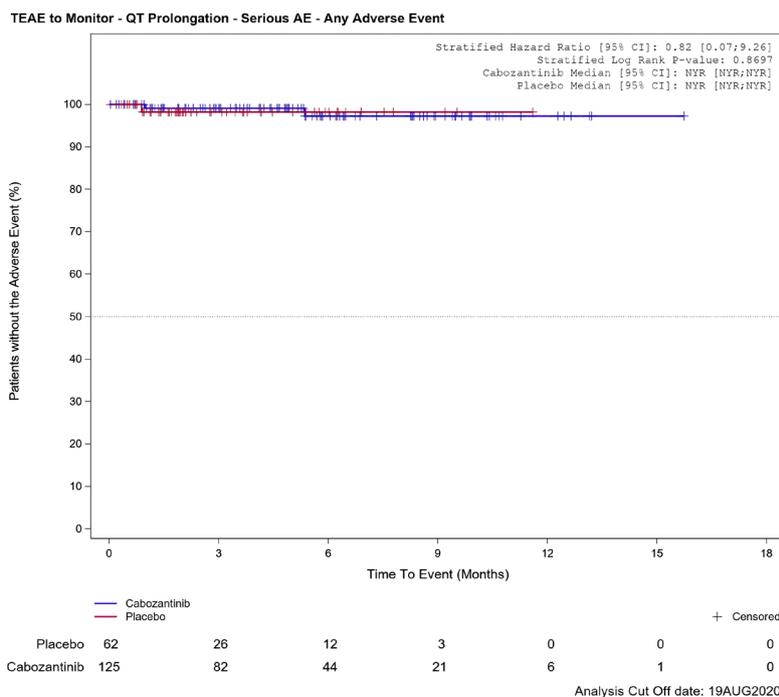


Abbildung G-113: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

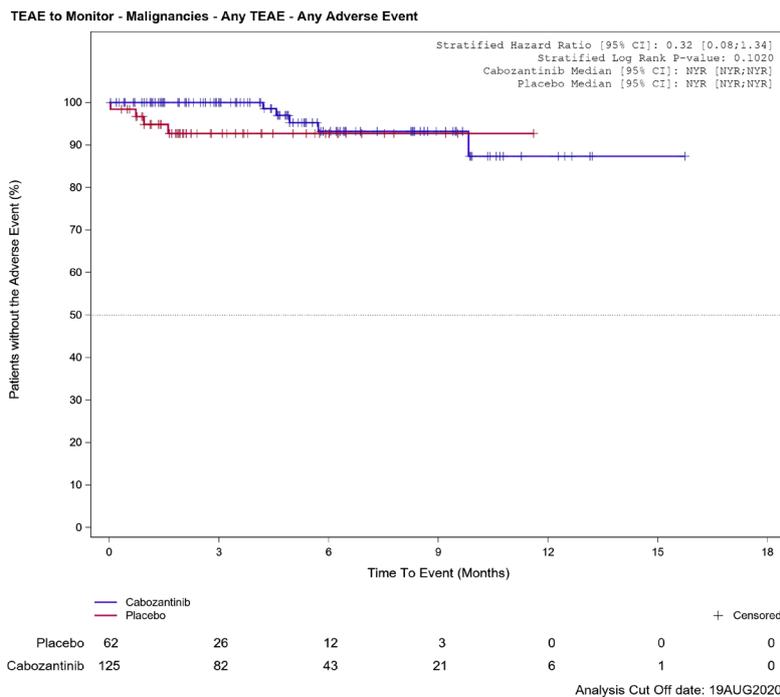


Abbildung G-114: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>9</sup> für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>9</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

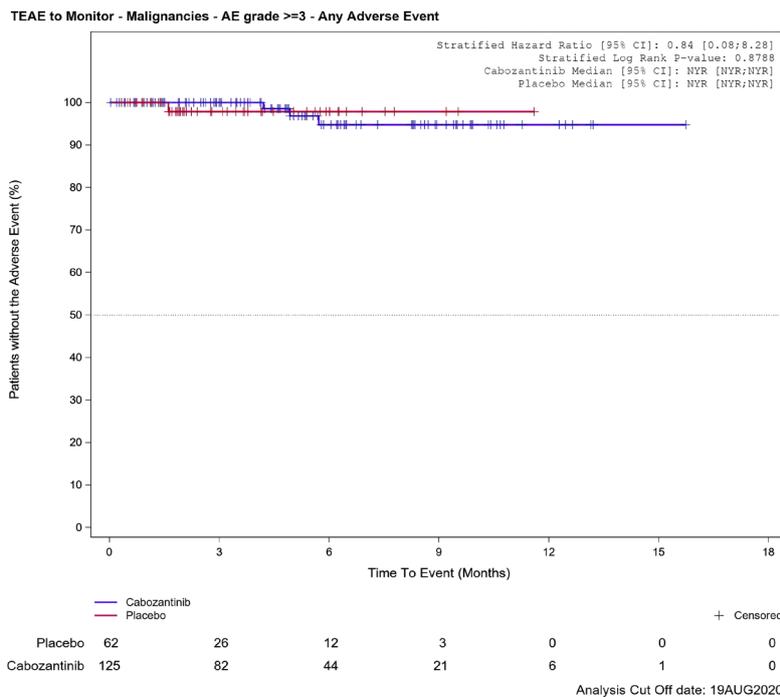


Abbildung G-115: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen<sup>10</sup> für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>10</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

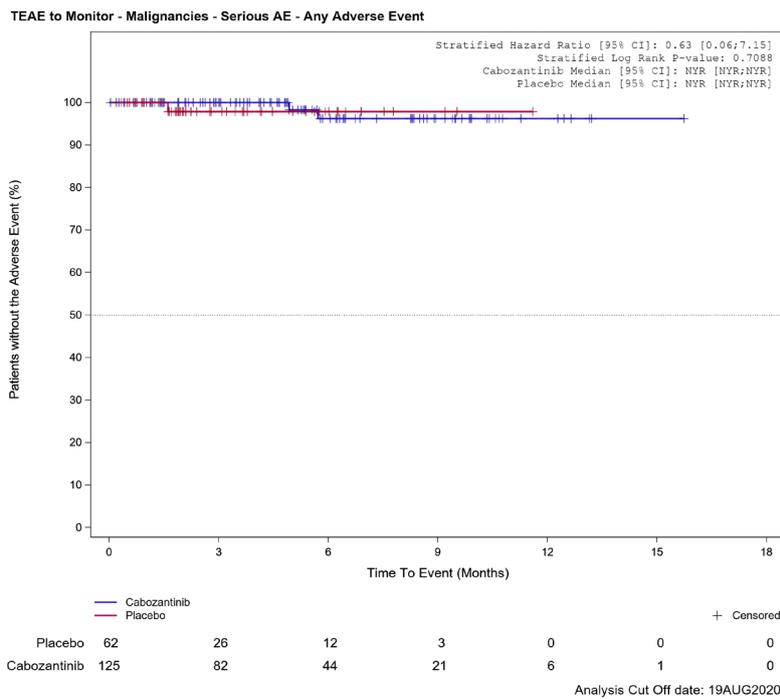


Abbildung G-116: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>11</sup> für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>11</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

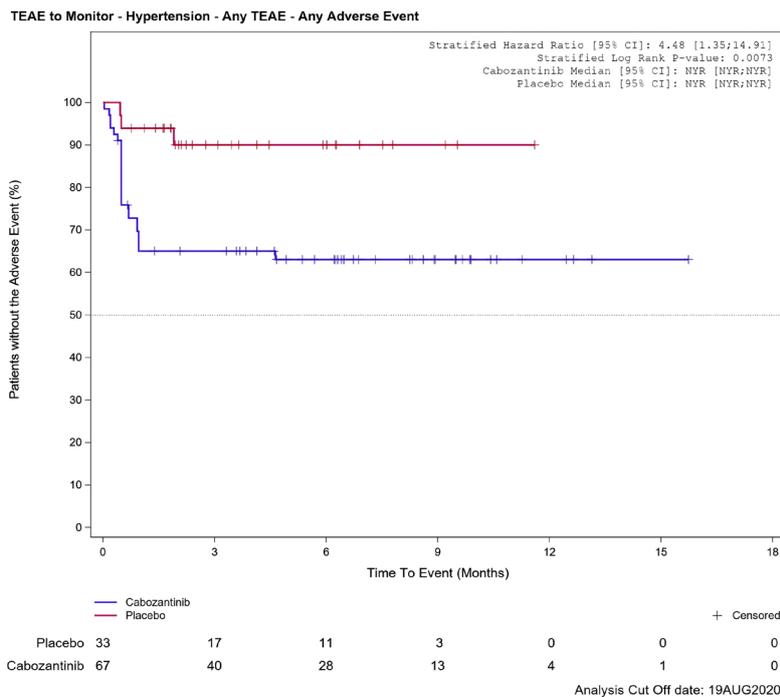


Abbildung G-117: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

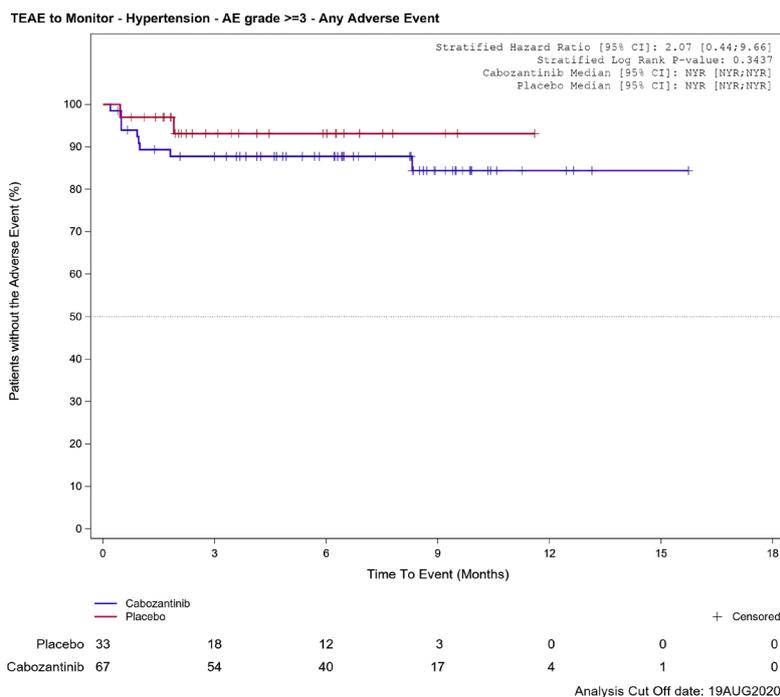


Abbildung G-118: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Hypertonie für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

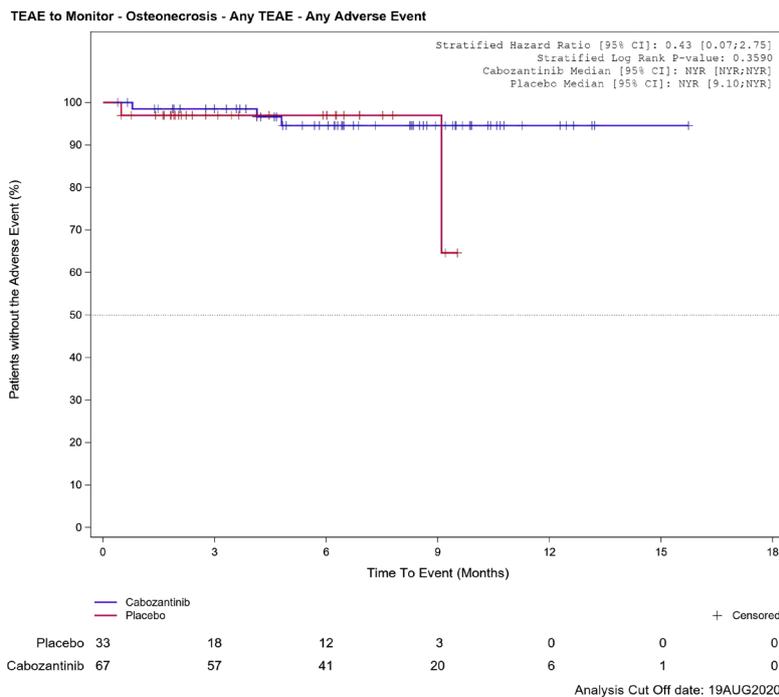


Abbildung G-119: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

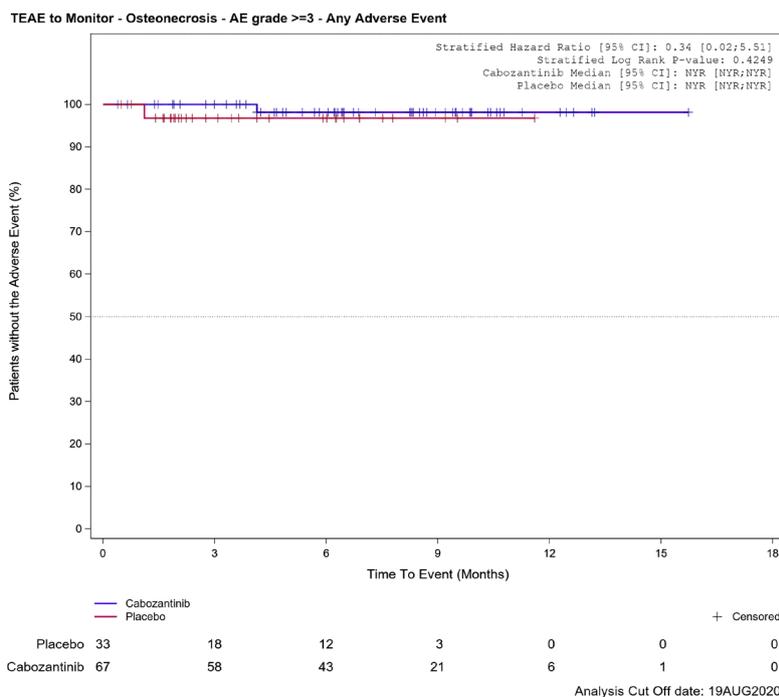


Abbildung G-120: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

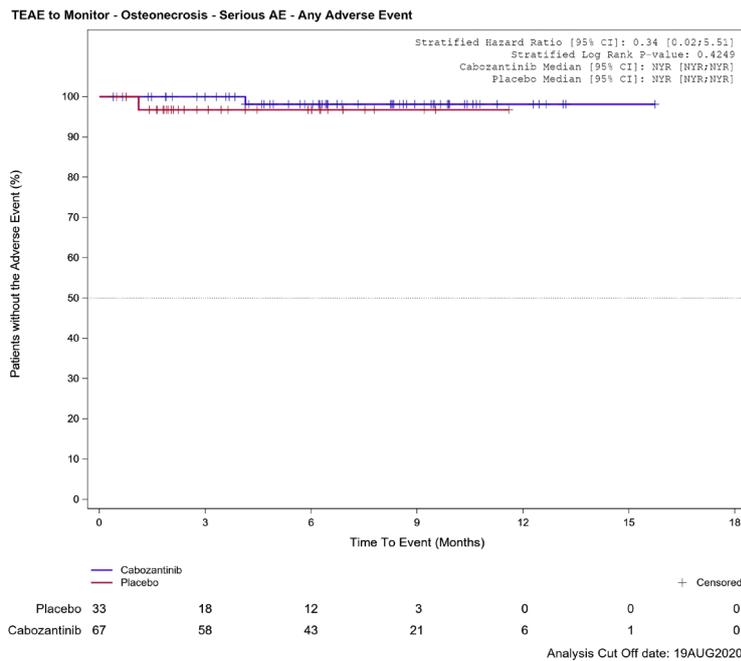


Abbildung G-121: Kaplan-Meier Kurve für zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

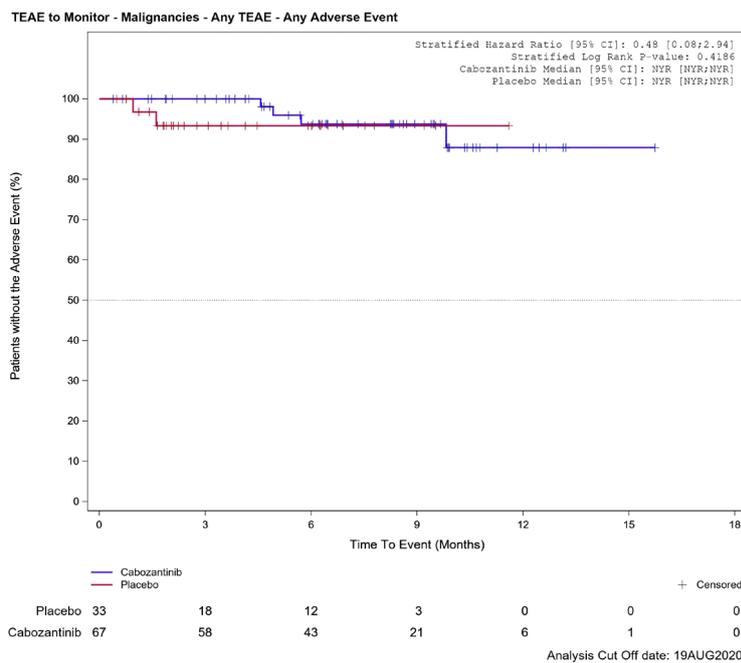


Abbildung G-122: Kaplan-Meier Kurve für UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>12</sup> für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>12</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

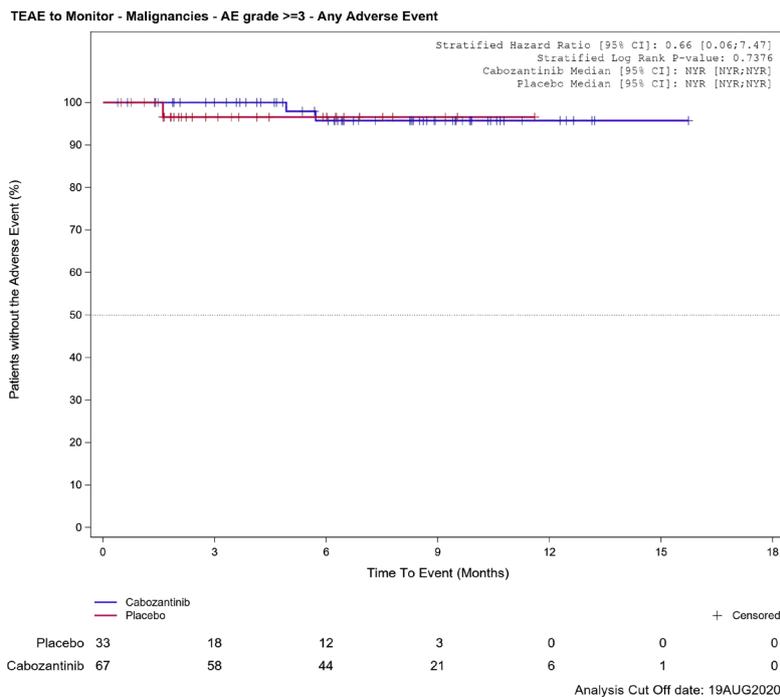


Abbildung G-123: Kaplan-Meier Kurve für Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen<sup>13</sup> für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>13</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

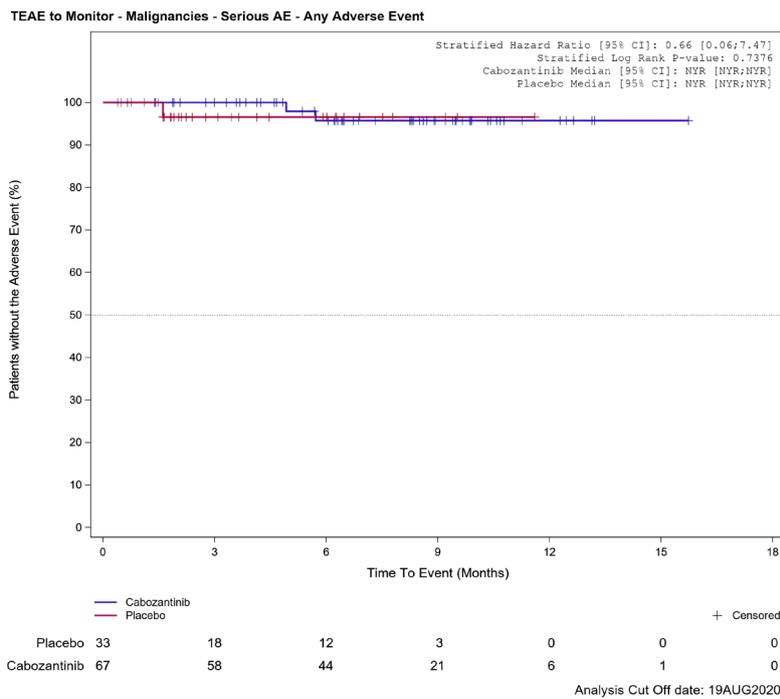


Abbildung G-124: Kaplan-Meier Kurve für SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen<sup>14</sup> für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<sup>14</sup> basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

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

Tabelle G-38: Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	70/125 (56,0%)	3,02 [0,99; 4,27]	25/62 (40,3 %)	n. e. [1,41; n. e.]	1,38 [0,87; 2,18]	p=0,1692
Asthenie	19/125 (15,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/62 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,42; 2,07]	p=0,8540
Ermüdung	34/125 (27,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,31 [1,29; 8,47]	p=0,0080
Schleimhautentzündung	17/125 (13,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	56/125 (44,8%)	5,95 [4,04; 9,23]	23/62 (37,1 %)	5,65 [2,23; n. e.]	1,08 [0,66; 1,76]	p=0,7660
Dysphonie	13/125 (10,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,89 [0,90; 52,71]	p=0,0303
Dyspnoe	19/125 (15,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/62 (17,7 %)	n. e. [7,39; n. e.]	0,67 [0,32; 1,43]	p=0,2997
Husten	6/125 (4,8 %)	n. e. [12,22; n. e.]	12/62 (19,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,15 [0,05; 0,44]	p<0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	75/125 (60,0%)	1,54 [1,28; 2,30]	8/62 (12,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,08 [2,93; 12,63]	p<0,0001
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	57/125 (45,6%)	4,57 [1,64; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamte SOC	25/125 (20,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,80 [1,07; 7,33]	p=0,0287
Proteinurie	19/125 (15,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,40 [1,26; 23,23]	p=0,0104
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamte SOC	20/125 (16,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/62 (12,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,47; 2,44]	p=0,8850

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT						
Anämie	7/125 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/62 (12,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,13; 0,99]	p=0,0392
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	93/125 (74,4%)	0,76 [0,56; 0,99]	18/62 (29,0 %)	n. e. [2,56; n. e.]	3,63 [2,18; 6,03]	p<0,0001
Abdominalschmerz	10/125 (8,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,32 [0,51; 10,59]	p=0,2649
Diarrhö	64/125 (51,2%)	3,68 [1,81; 4,96]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	19,37 [4,74; 79,26]	p<0,0001
Erbrechen	18/125 (14,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,56; 4,10]	p=0,4107
Mundtrockenheit	12/125 (9,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,11 [0,79; 46,97]	p=0,0472
Obstipation	13/125 (10,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,38; 3,11]	p=0,8703
Stomatitis	16/125 (12,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,85 [0,88; 16,75]	p=0,0533
Übelkeit	30/125 (24,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	15,61 [2,13; 114,54]	p=0,0003
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamte SOC	42/125 (33,6%)	15,67 [5,06; 15,67]	11/62 (17,7 %)	n. e. [8,25; n. e.]	1,76 [0,90; 3,44]	p=0,0902
Dysgeusie	12/125 (9,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Kopfschmerzen	12/125 (9,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,64 [0,60; 35,96]	p=0,1062
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	43/125 (34,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/62 (12,9 %)	n. e. [6,34; n. e.]	2,92 [1,37; 6,21]	p=0,0037
Hypertonie	35/125 (28,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,44 [1,98; 20,96]	p=0,0004
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	33/125 (26,4%)	n. e. [8,38; n. e.]	9/62 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,69; 3,07]	p=0,3198

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

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	11/125 (8,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,34; 3,45]	p=0,8988
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	50/125 (40,0%)	7,56 [4,14; n. e.]	16/62 (25,8 %)	n. e. [4,80; n. e.]	1,42 [0,81; 2,50]	p=0,2164
Arthralgie	11/125 (8,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [6,21; n. e.]	1,18 [0,37; 3,73]	p=0,7798
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	61/125 (48,8%)	3,75 [2,66; 11,99]	18/62 (29,0 %)	8,31 [7,39; n. e.]	1,66 [0,98; 2,82]	p=0,0584
Appetit vermindert	29/125 (23,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/62 (16,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,63; 2,68]	p=0,4689
Hypokaliämie	11/125 (8,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,21 [0,67; 40,43]	p=0,0783
Hypokalzämie	29/125 (23,2%)	11,99 [9,20; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	13,89 [1,89; 102,21]	p=0,0007
Hypomagnesiämie	15/125 (12,0%)	n. e. [11,99; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [8,31; n. e.]	1,88 [0,54; 6,61]	p=0,3199
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	65/125 (52,0%)	2,86 [1,41; 4,70]	11/62 (17,7 %)	9,23 [5,55; n. e.]	3,77 [1,98; 7,16]	p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	30/125 (24,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	16,34 [2,23; 119,92]	p=0,0002
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/125 (8,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,58 [0,57; 11,80]	p=0,2031
Aspartataminotransferase erhöht	29/125 (23,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	16,38 [2,23; 120,31]	p=0,0002
Gewicht erniedrigt	23/125 (18,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/62 (4,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,32 [0,99; 11,12]	p=0,0399
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12/125 (9,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	42/67 (62,7 %)	2,30 [0,82; 5,29]	14/33 (42,4 %)	n. e. [1,41; n. e.]	1,44 [0,78; 2,66]	p=0,2425

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

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Asthenie	13/67 (19,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/33 (15,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,34; 2,83]	p=0,9864
Ermüdung	21/67 (31,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,25 [1,23; 22,50]	p=0,0126
Schleimhautentzündung	12/67 (17,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	34/67 (50,7 %)	6,47 [3,98; n. e.]	16/33 (48,5 %)	3,45 [1,71; n. e.]	0,88 [0,48; 1,63]	p=0,6855
Dyspnoe	15/67 (22,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/33 (21,2 %)	n. e. [5,65; n. e.]	0,84 [0,34; 2,07]	p=0,7006
Husten	4/67 (6,0 %)	n. e. [12,22; n. e.]	10/33 (30,3 %)	n. e. [3,22; n. e.]	0,09 [0,03; 0,35]	p<0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	48/67 (71,6 %)	1,41 [1,15; 2,30]	6/33 (18,2 %)	n. e. [3,78; n. e.]	5,13 [2,18; 12,03]	p<0,0001
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	37/67 (55,2 %)	2,83 [1,41; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamte SOC	16/67 (23,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,63 [1,27; 72,73]	p=0,0071
Proteinurie	14/67 (20,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamte SOC	13/67 (19,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/33 (15,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,40; 3,19]	p=0,8232
Anämie	5/67 (7,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/33 (15,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,11; 1,34]	p=0,1195
Thrombozytopenie	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	53/67 (79,1 %)	0,79 [0,49; 1,38]	11/33 (33,3 %)	n. e. [1,31; n. e.]	3,13 [1,62; 6,04]	p=0,0004
Diarrhö	39/67 (58,2 %)	3,68 [1,81; 5,26]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erbrechen	9/67 (13,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/33 (12,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,29; 3,22]	p=0,9553

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

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Obstipation	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/33 (12,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,21; 2,62]	p=0,6358
Stomatitis	10/67 (14,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Übelkeit	16/67 (23,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,59 [1,00; 57,58]	p=0,0209
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamte SOC	27/67 (40,3 %)	15,67 [4,11; 15,67]	6/33 (18,2 %)	n. e. [8,25; n. e.]	1,94 [0,80; 4,75]	p=0,1369
Kopfschmerzen	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [0,26; 18,60]	p=0,4551
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	25/67 (37,3 %)	n. e. [4,63; n. e.]	5/33 (15,2 %)	n. e. [6,34; n. e.]	2,68 [1,03; 7,03]	p=0,0377
Hypertonie	22/67 (32,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/33 (9,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,05 [1,21; 13,54]	p=0,0139
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	23/67 (34,3 %)	n. e. [8,38; n. e.]	6/33 (18,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,48; 3,14]	p=0,6698
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,53 [0,30; 21,08]	p=0,3748
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	28/67 (41,8 %)	8,97 [4,44; n. e.]	10/33 (30,3 %)	n. e. [4,80; n. e.]	1,24 [0,60; 2,56]	p=0,5564
Arthralgie	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [6,21; n. e.]	1,47 [0,30; 7,16]	p=0,6286
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	39/67 (58,2 %)	3,88 [1,41; 11,99]	9/33 (27,3 %)	8,31 [7,39; n. e.]	2,30 [1,10; 4,80]	p=0,0221
Appetit vermindert	18/67 (26,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/33 (15,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,59; 4,34]	p=0,3473
Hypokaliämie	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,31 [0,41; 27,02]	p=0,2355

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT						
Hypokalzämie	23/67 (34,3 %)	11,99 [5,72; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,65 [1,57; 86,73]	p=0,0024
Hypomagnesiämie	11/67 (16,4 %)	n. e. [11,99; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [8,31; n. e.]	2,02 [0,43; 9,39]	p=0,3637
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	39/67 (58,2 %)	3,02 [0,95; 6,67]	8/33 (24,2 %)	9,23 [5,55; n. e.]	2,93 [1,36; 6,30]	p=0,0042
Alaninaminotransferase erhöht	20/67 (29,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,48 [0,43; 28,33]	p=0,2142
Aspartataminotransferase erhöht	19/67 (28,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gewicht erniedrigt	15/67 (22,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/33 (9,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,27 [0,65; 7,93]	p=0,1885
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamte SOC	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,27; 6,42]	p=0,7356
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte &lt; 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem/ integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>						

Die Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle G-39: Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	20/125 (16,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,94 [1,20; 66,75]	p=0,0097
Ermüdung	10/125 (8,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	13/125 (10,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/62 (8,1%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,28; 2,36]	p=0,7039
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	16/125 (12,8%)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6%)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,71 [0,89; 50,78]	p=0,0329
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	13/125 (10,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	20/125 (16,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Diarrhö	9/125 (7,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0%)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	14/125 (11,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2%)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,18 [0,72; 14,06]	p=0,1066

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT						
Hypertonie	11/125 (8,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,55; 11,34]	p=0,2192
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	9/125 (7,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/62 (3,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,40; 8,61]	p=0,4265
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	16/125 (12,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [7,39; n. e.]	1,77 [0,59; 5,33]	p=0,2997
Hypokalzämie	9/125 (7,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,87 [0,49; 30,75]	p=0,1670
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	10/125 (8,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/62 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,29 [0,55; 33,74]	p=0,1316
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamte SOC	12/67 (17,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,04 [0,65; 39,19]	p=0,0862
Ermüdung	6/67 (9,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	8/67 (11,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/33 (9,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,16; 2,64]	p=0,5379
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamte SOC	13/67 (19,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,35 [0,69; 41,29]	p=0,0723
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	10/67 (14,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	8/67 (11,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamte SOC	4/67 (6,0 %)	15,67 [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,10; 10,59]	p=0,9832
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamte SOC	10/67 (14,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,32 [0,51; 10,66]	p=0,2655
Hypertonie	8/67 (11,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,81 [0,38; 8,61]	p=0,4485
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	4/67 (6,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamte SOC	5/67 (7,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [0,23; 17,39]	p=0,5147
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	11/67 (16,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [7,39; n. e.]	2,30 [0,50; 10,49]	p=0,2684
Hypokalzämie	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,77 [0,33; 23,01]	p=0,3243
<b>Untersuchungen</b>						
Gesamte SOC	6/67 (9,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/33 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,47 [0,29; 20,72]	p=0,3887
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamte SOC	2/67 (3,0 %)	n. e. [11,53; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,02; 2,67]	p=0,2084
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte <math>&lt; 1</math> einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre) nach IxRS.</p>						

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT	Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts. Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts. CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus					

Die Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle G-40: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) nach SOC und PT zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT						
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>						
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	13/125 (10,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/62 (12,9%)	n. e. [7,39; n. e.]	0,49 [0,20; 1,22]	p=0,1179
Dyspnoe	3/125 (2,4%)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/62 (6,5%)	n. e. [7,39; n. e.]	0,29 [0,06; 1,31]	p=0,0866

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

SOC PT	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamte SOC	9/125 (7,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/62 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	5/125 (4,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	4/62 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,07; 1,44]	p=0,1185
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>						
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamte SOC	7/67 (10,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/33 (15,2 %)	n. e. [7,39; n. e.]	0,30 [0,08; 1,07]	p=0,0500
Dyspnoe	2/67 (3,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [7,39; n. e.]	0,39 [0,05; 2,75]	p=0,3236
Pleuraerguss	3/67 (4,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,05; 2,46]	p=0,2650
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamte SOC	4/67 (6,0 %)	n. e. [10,84; n. e.]	3/33 (9,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,05; 1,67]	p=0,1338
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamte SOC	4/67 (6,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/33 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamte SOC	0/67 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/33 (6,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS; sie ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte &lt; 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter bei Einverständniserklärung (≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre) nach IxRS.</p>						

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

SOC	Cabozantinib+Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
PT	<p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>					

Die Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle G-41: UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv), zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC	4/125 (3,2 %)	0/62 (0,0 %)
Ermüdung	3/125 (2,4 %)	0/62 (0,0 %)
Progression einer Erkrankung	2/125 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
Schmerz	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC	2/125 (1,6 %)	1/62 (1,6 %)
Pleuraerguss	1/125 (0,8 %)	1/62 (1,6 %)
Pneumothorax	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Hautulkus	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC	3/125 (2,4 %)	0/62 (0,0 %)
Diarrhö	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Dickdarmp perforation	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Stomatitis	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	3/125 (2,4 %)	0/62 (0,0 %)
Arterielle Blutung	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Hypertonie	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Vena-cava-superior-Syndrom	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)

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

SOC  PT	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/125 (1,6 %)	1/62 (1,6 %)
Herz- und Atemstillstand	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Herzstillstand	1/125 (0,8 %)	1/62 (1,6 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/125 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
Pneumonie	2/125 (1,6 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Gelbsucht cholestatisch	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Arthralgie	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Myalgie	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Hyperkalzämie	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Untersuchungen</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
Leberfunktionstest erhöht	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Gesamte SOC	1/125 (0,8 %)	1/62 (1,6 %)
Wirbelfraktur	0/125 (0,0 %)	1/62 (1,6 %)
Wunddehiszenz	1/125 (0,8 %)	0/62 (0,0 %)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC	3/67 (4,5 %)	0/33 (0,0 %)
Ermüdung	2/67 (3,0 %)	0/33 (0,0 %)
Progression einer Erkrankung	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Schmerz	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)

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

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
PT		
Pneumothorax	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Hautulkus	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC	3/67 (4,5 %)	0/33 (0,0 %)
Diarrhö	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Dickdarmperforation	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Stomatitis	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/67 (3,0 %)	0/33 (0,0 %)
Arterielle Blutung	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Hypertonie	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/67 (3,0 %)	0/33 (0,0 %)
Herz- und Atemstillstand	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Herzstillstand	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC	2/67 (3,0 %)	0/33 (0,0 %)
Pneumonie	2/67 (3,0 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Gelbsucht cholestatisch	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Arthralgie	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)

SOC	Cabozantinib + Best-Supportive-Care	Placebo + Best-Supportive-Care
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
PT		
Myalgie	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Hyperkalzämie	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Untersuchungen</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
Leberfunktionstest erhöht	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Gesamte SOC	1/67 (1,5 %)	1/33 (3,0 %)
Wirbelfraktur	0/67 (0,0 %)	1/33 (3,0 %)
Wunddehiszenz	1/67 (1,5 %)	0/33 (0,0 %)
<p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OITT: Objektive Ansprechrates-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Tabelle G-42 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region I	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.            CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat</p>								

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

Tabelle G-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 2

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Verträglichkeit</b>								
COSMIC-311	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor								

Es werden nur Subgruppenanalysen dargestellt, sofern für beide Arme und jeweils alle Subgruppenausprägungen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen (n < 10 in mindestens einem Arm) werden für die folgenden Endpunkte / Datenschnitte keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle G-44: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) der COSMIC-311 Studie

<b>Endpunkt</b>	<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>	<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>
UE, die zum Therapieabbruch führen	x	x
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Gastrointestinale Perforation	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Gastrointestinale Perforation	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Fistel	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Fistel	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Fistel	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Abszess	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Abszess	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Abszess	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Intra-abdominal- oder Beckenabszess	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Intra-abdominal- oder Beckenabszess	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Blutung ( $\geq$ Grad 3)	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Blutung ( $\geq$ Grad 3)	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Arterielle thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Arterielle thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	x	x

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Venöse und gemischte/unspezifische thromboembolische Ereignisse	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Wundkomplikationen	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Wundkomplikationen	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Wundkomplikationen	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Hypertonie	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hypertonie	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Hypertonie	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Osteonekrose	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Osteonekrose	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Osteonekrose	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Proteinurie	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Proteinurie	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Proteinurie	x	x
Zu überwachende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	x	x

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population
Zu überwachende Ereignisse: Diarrhö	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Diarrhö	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: Diarrhö	x	x
Zu überwachende Ereignisse: QT Verlängerung	x	x
Zu überwachende schwere Ereignisse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): QT Verlängerung	x	x
Zu überwachende schwerwiegende Ereignisse: QT Verlängerung	x	x
UE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE	x	x
Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Hepatotoxische UE	x	x
SUE von besonderem klinischem Interesse: Hepatotoxische UE	x	x
UE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen	x	x
Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Nierenversagen	x	x
SUE von besonderem klinischem Interesse: Nierenversagen	x	x
UE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])	x	x
Schwere UE von besonderem klinischem Interesse (mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ): Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])	x	x
SUE von besonderem klinischem Interesse: Maligne Erkrankungen (basierend auf der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])	x	x
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	–	–
UE nach SOC und PT: Ermüdung	x	x
UE nach SOC und PT: Dyspnoe	–	–
UE nach SOC und PT: Husten	x	x
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	x	x

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population
UE nach SOC und PT: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	–	–
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	×	×
UE nach SOC und PT: Proteinurie	×	–
UE nach SOC und PT: Anämie	×	–
UE nach SOC und PT: Diarrhö	×	–
UE nach SOC und PT: Stomatitis	–	–
UE nach SOC und PT: Übelkeit	×	×
UE nach SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems	–	–
UE nach SOC und PT: Gefäßerkrankungen	×	×
UE nach SOC und PT: Hypertonie	×	×
UE nach SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	–	×
UE nach SOC und PT: Appetit vermindert	–	–
UE nach SOC und PT: Hypokalzämie	×	×
UE nach SOC und PT: Hypomagnesiämie	–	–
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	✓	×
UE nach SOC und PT: Alaninaminotransferase erhöht	×	–
UE nach SOC und PT: Aspartataminotransferase erhöht	×	–
UE nach SOC und PT: Gewicht erniedrigt	–	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	×	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	–	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	–	–

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

Endpunkt	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population	Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Gefäßerkrankungen	–	–
Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT: Hypertonie	–	–
SUE nach SOC und PT: Dyspnoe	–	–
<p>×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt</p> <p>–: In der Hauptanalyse Schwellenwert nicht erreicht oder keine signifikanten Effekte</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle G-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0030</b>	p=0,1563	p=0,1674	p=0,0915	p=0,9956	p=0,9416	p=0,9416	p=0,3499
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0030</b>	p=0,1563	p=0,1674	p=0,0915	p=0,9956	p=0,9416	p=0,9416	p=0,3499
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,0164 <sup>a</sup>	p=0,0812 <sup>a</sup>	p=0,0460 <sup>a</sup>	p=0,1317 <sup>a</sup>	p=0,0669 <sup>a</sup>	p=0,9707 <sup>a</sup>	p=0,9707 <sup>a</sup>	p=0,9766 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (1xRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0216 <sup>a</sup>	p=0,0730 <sup>a</sup>	p=0,0650 <sup>a</sup>	p=0,1681 <sup>a</sup>	p=0,0787 <sup>a</sup>	p=0,9799 <sup>a</sup>	p=0,9799 <sup>a</sup>	p=0,9089 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>								
COSMIC-311	p=0,0868 <sup>a</sup>	p=0,0146 <sup>a</sup>	p=0,0278 <sup>a</sup>	p=0,2004 <sup>a</sup>	p=0,3353 <sup>a</sup>	p=0,3104 <sup>a</sup>	p=0,3104 <sup>a</sup>	p=0,2029 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0789 <sup>a</sup>	p=0,0131 <sup>a</sup>	p=0,0267 <sup>a</sup>	p=0,1914 <sup>a</sup>	p=0,3046 <sup>a</sup>	p=0,2943 <sup>a</sup>	p=0,2943 <sup>a</sup>	p=0,1798 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,1071 <sup>a</sup>	p=0,8889 <sup>a</sup>	p=0,1450 <sup>a</sup>	p=0,1091 <sup>a</sup>	p=0,2297 <sup>a</sup>	p=0,4567 <sup>a</sup>	p=0,4567 <sup>a</sup>	p=0,9880 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen</b>								
COSMIC-311	p=0,3575 <sup>a</sup>	p=0,2774 <sup>a</sup>	p=0,2228 <sup>a</sup>	p=0,5731 <sup>a</sup>	p=0,8647 <sup>a</sup>	p=0,3912 <sup>a</sup>	p=0,3912 <sup>a</sup>	p=0,7117 <sup>a</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0045</b>	p=0,0540	p=0,0845	<b>p=0,0050</b>	p=0,4392	p=0,0623	p=0,0623	p=0,6405
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	<b>p=0,0045</b>	p=0,0540	p=0,0845	<b>p=0,0050</b>	p=0,4392	p=0,0623	p=0,0623	p=0,6405
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,0096 <sup>a</sup>	p=0,1018 <sup>a</sup>	p=0,9862 <sup>a</sup>	p=0,2162 <sup>a</sup>	p=0,3197 <sup>a</sup>	p=0,8025 <sup>a</sup>	p=0,8025 <sup>a</sup>	p=0,4657 <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0124 <sup>a</sup>	p=0,0878 <sup>a</sup>	p=0,9866 <sup>a</sup>	p=0,2781 <sup>a</sup>	p=0,3686 <sup>a</sup>	p=0,8672 <sup>a</sup>	p=0,8672 <sup>a</sup>	p=0,5141 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region 1	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (IxRS)	Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib (CRF)	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib (CRF)
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3)</b>								
COSMIC-311	p=0,0416 <sup>a</sup>	p=0,0099 <sup>a</sup>	p=0,9876 <sup>a</sup>	p=0,9461 <sup>a</sup>	p=0,8518 <sup>a</sup>	p=0,8460 <sup>a</sup>	p=0,8460 <sup>a</sup>	p=0,5644 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,0416 <sup>a</sup>	p=0,0099 <sup>a</sup>	p=0,9876 <sup>a</sup>	p=0,9461 <sup>a</sup>	p=0,8518 <sup>a</sup>	p=0,8460 <sup>a</sup>	p=0,8460 <sup>a</sup>	p=0,5644 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,0747 <sup>a</sup>	p=0,2298 <sup>a</sup>	p=0,2305 <sup>a</sup>	p=0,1114 <sup>a</sup>	p=0,4615 <sup>a</sup>	p=0,1727 <sup>a</sup>	p=0,1727 <sup>a</sup>	p=0,8865 <sup>a</sup>
<p>a: Interaktions-p-Wert wird der Vollständigkeit halber angegeben. Da für mindestens eine Ausprägung in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind, werden keine weitergehenden Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; IxRS: Interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

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

Tabelle G-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1) für COSMIC-311 – Teil 2

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>								
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	p=0,2654	p=0,3350	p=0,1878	p=0,1694	p=0,3941	p=0,1199 <sup>a</sup>	p=0,0227 <sup>a</sup>	<b>p=0,0035</b>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,2654	p=0,3350	p=0,1878	p=0,1694	p=0,3941	p=0,1199 <sup>a</sup>	p=0,0227 <sup>a</sup>	<b>p=0,0035</b>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,9277 <sup>a</sup>	p=0,9227 <sup>a</sup>	p=0,8781 <sup>a</sup>	p=0,8677 <sup>a</sup>	p=0,9772 <sup>a</sup>	p=0,5059 <sup>a</sup>	p=0,0062 <sup>a</sup>	p=0,5414 <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,9488 <sup>a</sup>	p=0,9654 <sup>a</sup>	p=0,7853 <sup>a</sup>	p=0,9587 <sup>a</sup>	p=0,9481 <sup>a</sup>	p=0,4702 <sup>a</sup>	p=0,0070 <sup>a</sup>	p=0,5027 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3)</b>								
COSMIC-311	p=0,7143 <sup>a</sup>	p=0,7318 <sup>a</sup>	p=0,5142 <sup>a</sup>	p=0,8671 <sup>a</sup>	p=0,5888 <sup>a</sup>	p=0,6024 <sup>a</sup>	p=0,0291 <sup>a</sup>	p=0,8890 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,6920 <sup>a</sup>	p=0,7079 <sup>a</sup>	p=0,4674 <sup>a</sup>	p=0,8086 <sup>a</sup>	p=0,6313 <sup>a</sup>	p=0,5814 <sup>a</sup>	p=0,0228 <sup>a</sup>	p=0,9199 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,4108 <sup>a</sup>	p=0,6285 <sup>a</sup>	p=0,9718 <sup>a</sup>	p=0,8358 <sup>a</sup>	p=0,8947 <sup>a</sup>	p=0,0006 <sup>a</sup>	p=0,8063 <sup>a</sup>	p<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen</b>								
COSMIC-311	p=0,5481 <sup>a</sup>	p=0,6436 <sup>a</sup>	p=0,7992 <sup>a</sup>	p=0,5499 <sup>a</sup>	p=0,3363 <sup>a</sup>	p=0,7909 <sup>a</sup>	p=0,2303 <sup>a</sup>	p=0,7201 <sup>a</sup>

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

Endpunkt Studie	Vorangegangene Behandlung mit Sorafenib und Lenvatinib (CRF)	Anzahl vorangegangener VEGFR-TKI Wirkstoffe für DTC pro Patienten (CRF)	Papilläre Histologie	Follikuläre Histologie	Knochenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Wichtige viszerale Metastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lebermetastasen (bewertet durch Prüfarzt)	Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>								
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>								
COSMIC-311	p=0,1227 <sup>a</sup>	p=0,2055 <sup>a</sup>	p=0,6844	p=0,5763	p=0,2596	p=0,0292 <sup>a</sup>	p=0,0120 <sup>a</sup>	p=0,0019 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,1227 <sup>a</sup>	p=0,2055 <sup>a</sup>	p=0,6844	p=0,5763	p=0,2596	p=0,0292 <sup>a</sup>	p=0,0120 <sup>a</sup>	p=0,0019 <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>								
COSMIC-311	p=0,2744 <sup>a</sup>	p=0,2609 <sup>a</sup>	p=0,1831 <sup>a</sup>	p=0,1872 <sup>a</sup>	p=0,9995 <sup>a</sup>	p=0,6454 <sup>a</sup>	p=0,1272 <sup>a</sup>	p=0,2888 <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,3310 <sup>a</sup>	p=0,3090 <sup>a</sup>	p=0,2339 <sup>a</sup>	p=0,2340 <sup>a</sup>	p=0,9196 <sup>a</sup>	p=0,6038 <sup>a</sup>	p=0,1388 <sup>a</sup>	p=0,2631 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3)</b>								
COSMIC-311	p=0,6330 <sup>a</sup>	p=0,5868 <sup>a</sup>	p=0,4651 <sup>a</sup>	p=0,3864 <sup>a</sup>	p=0,7943 <sup>a</sup>	p=0,5884 <sup>a</sup>	p=0,5254 <sup>a</sup>	p=0,6629 <sup>a</sup>
<b>Schweres UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen</b>								
COSMIC-311	p=0,6330 <sup>a</sup>	p=0,5868 <sup>a</sup>	p=0,4651 <sup>a</sup>	p=0,3864 <sup>a</sup>	p=0,7943 <sup>a</sup>	p=0,5884 <sup>a</sup>	p=0,5254 <sup>a</sup>	p=0,6629 <sup>a</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
COSMIC-311	p=0,1322 <sup>a</sup>	p=0,2528 <sup>a</sup>	p=0,9444 <sup>a</sup>	p=0,9115 <sup>a</sup>	p=0,6678 <sup>a</sup>	p=0,0006 <sup>a</sup>	p=0,3263 <sup>a</sup>	p<0,0001 <sup>a</sup>
<p>a: Interaktions-p-Wert wird der Vollständigkeit halber angegeben. Da für mindestens eine Ausprägung in mindestens einem Arm weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind, werden keine weitergehenden Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; CRF: Case report form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; ITT: Intention to treat; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGFR: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor</p>								

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikanter Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden anschließend dargestellt.

Tabelle G-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte zum Datenschnitt 19.08.2020 (CCO1) aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population</b>						
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	58/63 (92,1 %)	0,43 [0,26; 0,49]	29/30 (96,7 %)	0,49 [0,39; 0,56]	1,07 [0,68; 1,68]	p=0,7780
> 65 Jahre	59/62 (95,2 %)	0,43 [0,26; 0,49]	23/32 (71,9 %)	0,79 [0,46; 1,41]	2,98 [1,77; 5,03]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)</b>						
ja	82/88 (93,2 %)	0,39 [0,26; 0,49]	41/49 (83,7 %)	0,72 [0,49; 0,95]	2,07 [1,41; 3,05]	p=0,0002
nein	35/37 (94,6 %)	0,49 [0,39; n. e.]	11/13 (84,6 %)	0,33 [0,03; 0,49]	0,61 [0,30; 1,23]	p=0,1726
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	58/63 (92,1 %)	0,43 [0,26; 0,49]	29/30 (96,7 %)	0,49 [0,39; 0,56]	1,07 [0,68; 1,68]	p=0,7780
> 65 Jahre	59/62 (95,2 %)	0,43 [0,26; 0,49]	23/32 (71,9 %)	0,79 [0,46; 1,41]	2,98 [1,77; 5,03]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt)</b>						
ja	82/88 (93,2 %)	0,39 [0,26; 0,49]	41/49 (83,7 %)	0,72 [0,49; 0,95]	2,07 [1,41; 3,05]	p=0,0002
nein	35/37 (94,6 %)	0,49 [0,39; n. e.]	11/13 (84,6 %)	0,33 [0,03; 0,49]	0,61 [0,30; 1,23]	p=0,1726
<b>Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population</b>						
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	34/35 (97,1 %)	0,43 [0,13; 0,49]	17/17 (100 %)	0,46 [0,20; 0,62]	1,09 [0,60; 1,96]	p=0,8156
> 65 Jahre	32/32 (100 %)	0,41 [0,20; 0,49]	12/16 (75,0 %)	1,38 [0,49; 2,23]	4,25 [2,05; 8,79]	p<0,0001

Endpunkt Subgruppe	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE); Subgruppe: Geographische Region 1</b>						
Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa	42/43 (97,7 %)	0,43 [0,20; 0,49]	19/20 (95,0 %)	0,48 [0,20; 0,62]	1,21 [0,70; 2,09]	p=0,5418
Asien / Rest der Welt	24/24 (100 %)	0,41 [0,13; 0,49]	10/13 (76,9 %)	1,41 [0,72; 2,23]	9,14 [3,02; 27,64]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter</b>						
≤ 65 Jahre	34/35 (97,1 %)	0,43 [0,13; 0,49]	17/17 (100 %)	0,46 [0,20; 0,62]	1,09 [0,60; 1,96]	p=0,8156
> 65 Jahre	32/32 (100 %)	0,41 [0,20; 0,49]	12/16 (75,0 %)	1,38 [0,49; 2,23]	4,25 [2,05; 8,79]	p<0,0001
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region 1</b>						
Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa	42/43 (97,7 %)	0,43 [0,20; 0,49]	19/20 (95,0 %)	0,48 [0,20; 0,62]	1,21 [0,70; 2,09]	p=0,5418
Asien / Rest der Welt	24/24 (100 %)	0,41 [0,13; 0,49]	10/13 (76,9 %)	1,41 [0,72; 2,23]	9,14 [3,02; 27,64]	p<0,0001
<p>a: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressions-Modell (mit Behandlung als einziger Kovariate) und ist relativ zur Placebo-Gruppe, wobei Werte &lt; 1 einen Vorteil für die Cabozantinib-Gruppe anzeigen.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Cabozantinib-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Cabozantinib und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Cabozantinib +30 Tage, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>Placebo-Arm: Unerwünschte Ereignisse werden zwischen dem Tag der ersten Gabe von Placebo und dem frühesten Datum der letzten Gabe von Placebo, Rücknahme der Einverständniserklärung, Todesdatum, Tag der ersten offenen Gabe von Cabozantinib – 1 Tag oder Tag des Datenschnitts.</p> <p>CCO: Clinical Cutoff; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OITT: Objektive Ansprechrate-Intention to treat; RCT: Randomized controlled trial; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

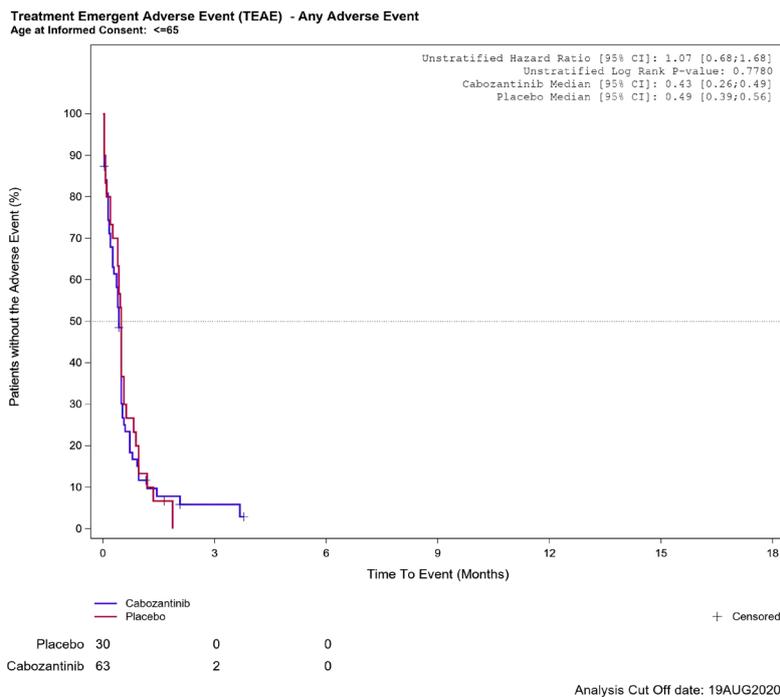


Abbildung G-125: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (≤ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

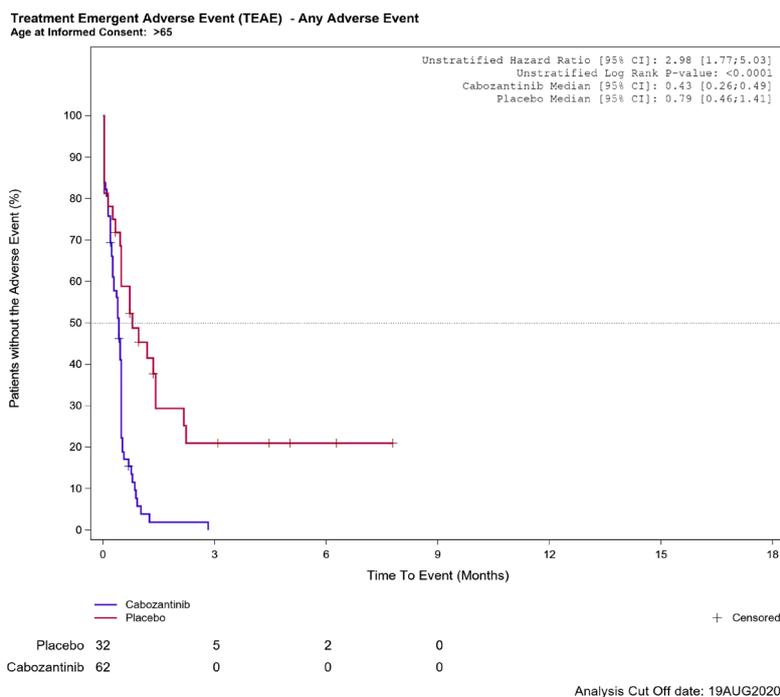


Abbildung G-126: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

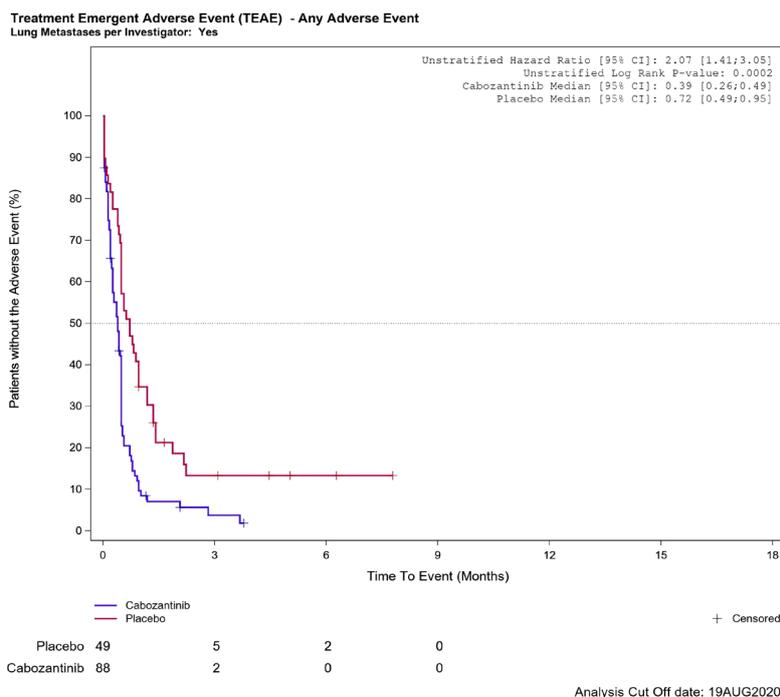


Abbildung G-127: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

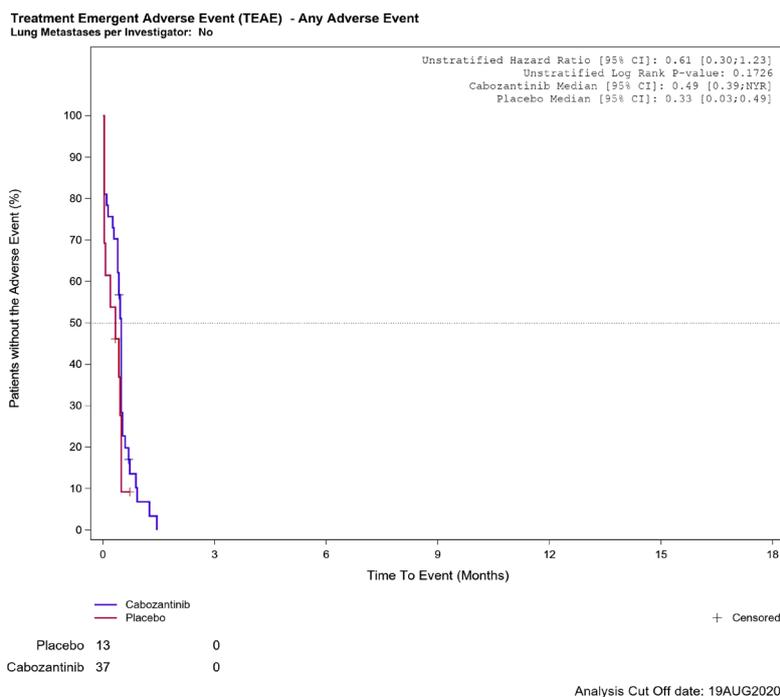


Abbildung G-128: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

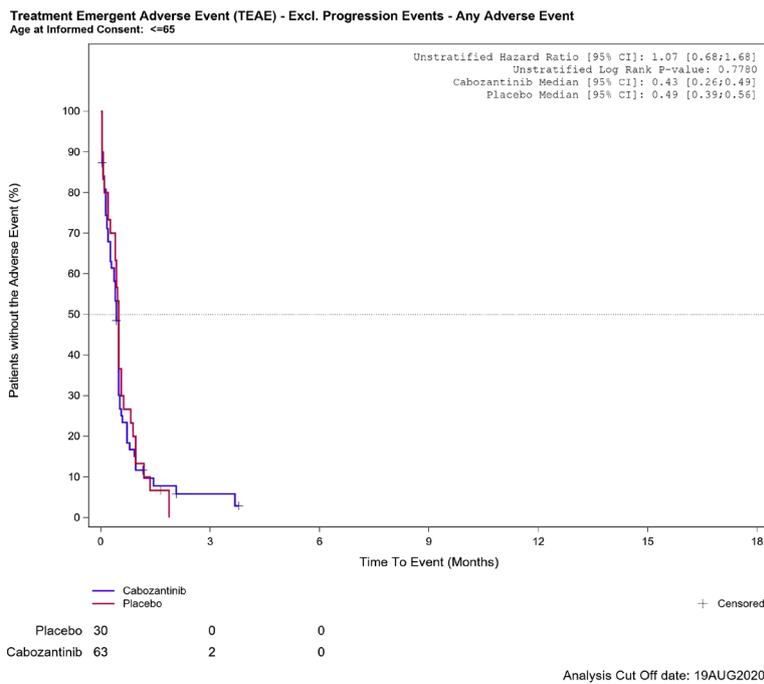


Abbildung G-129: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$  Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

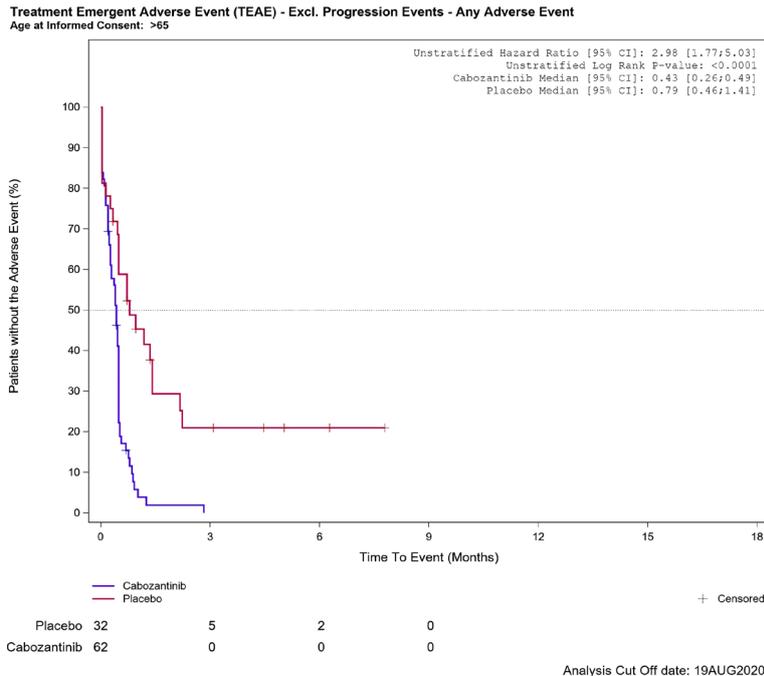


Abbildung G-130: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $> 65$  Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

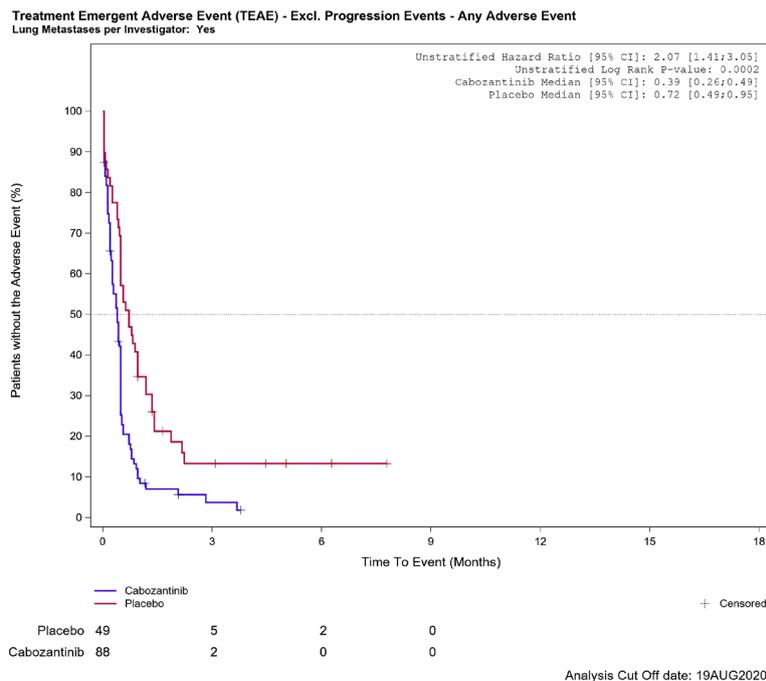


Abbildung G-131: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (ja) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

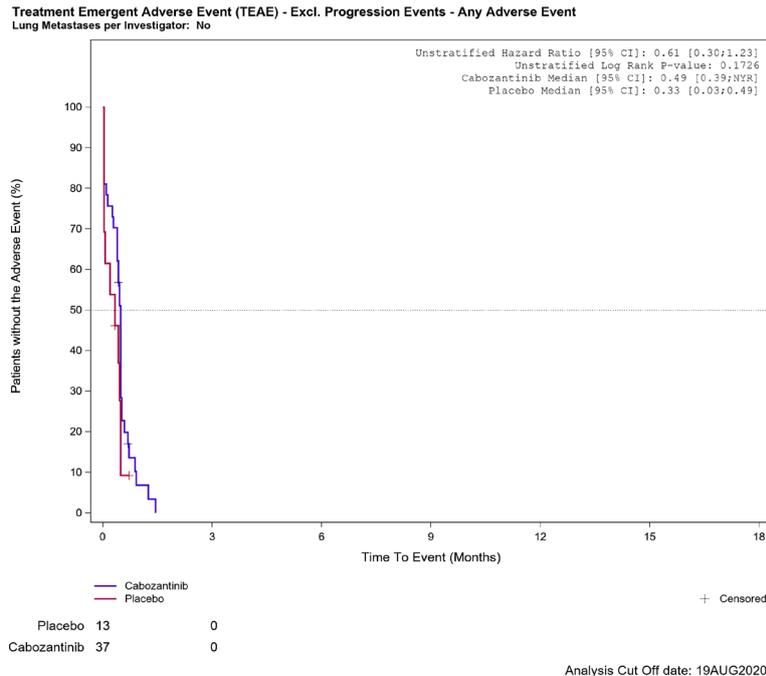


Abbildung G-132: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lungenmetastasen (bewertet durch Prüfarzt) (nein) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), ITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

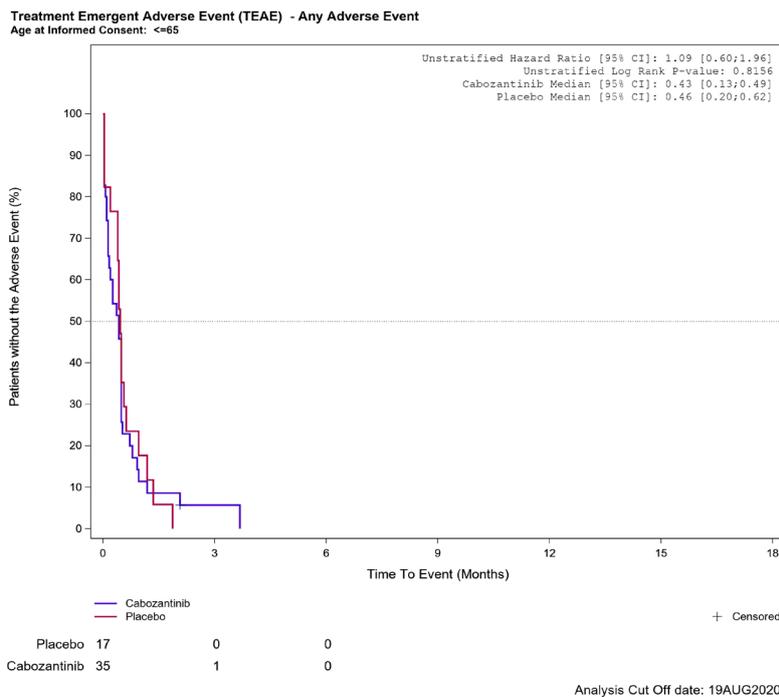


Abbildung G-133: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (≤ 65 Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

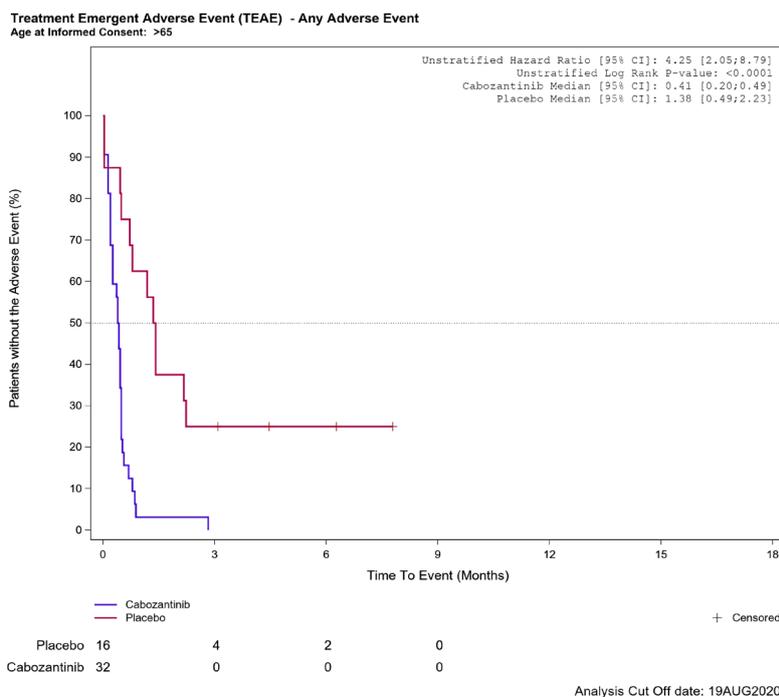


Abbildung G-134: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Alter (> 65 Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

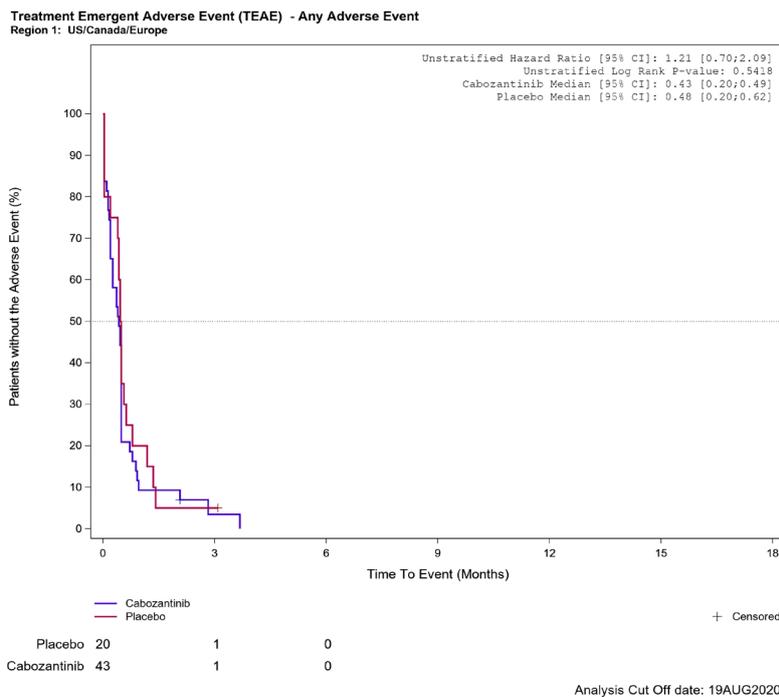


Abbildung G-135: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

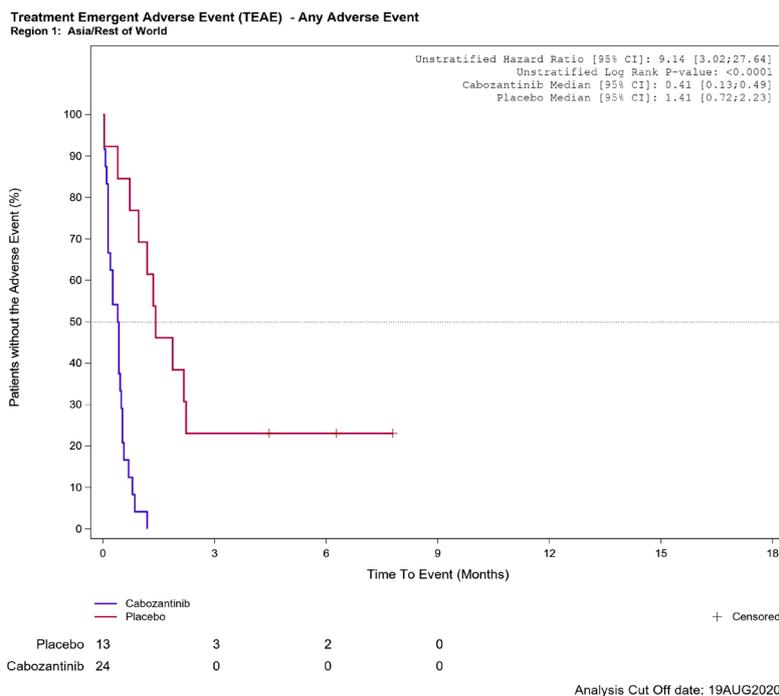


Abbildung G-136: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Asien / Rest der Welt) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

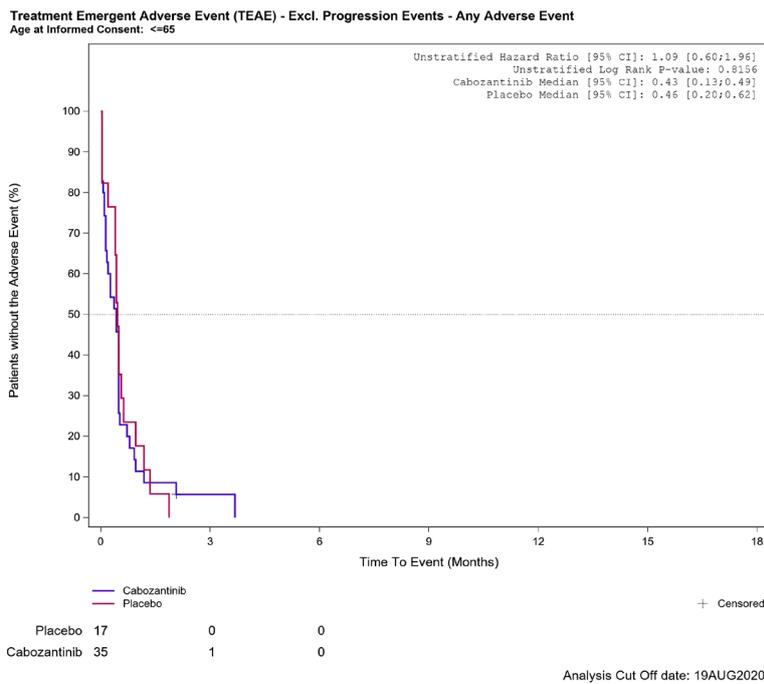


Abbildung G-137: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $\leq 65$  Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

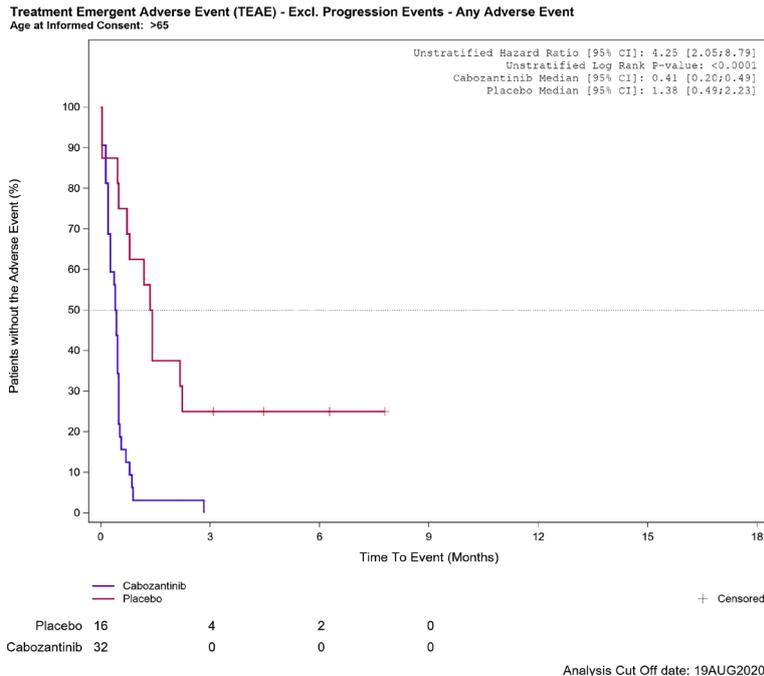


Abbildung G-138: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter ( $> 65$  Jahre) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

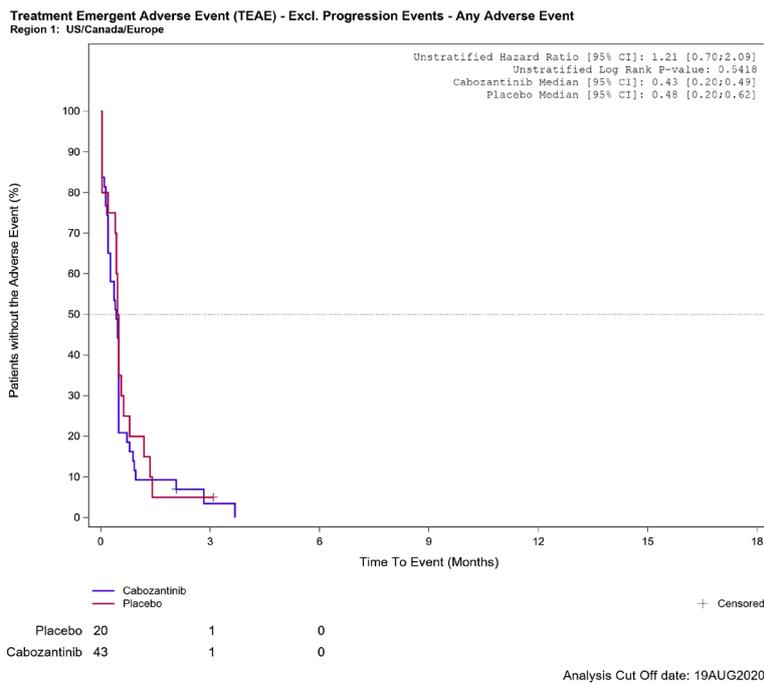


Abbildung G-139: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Vereinigte Staaten/ Kanada/ Europa) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

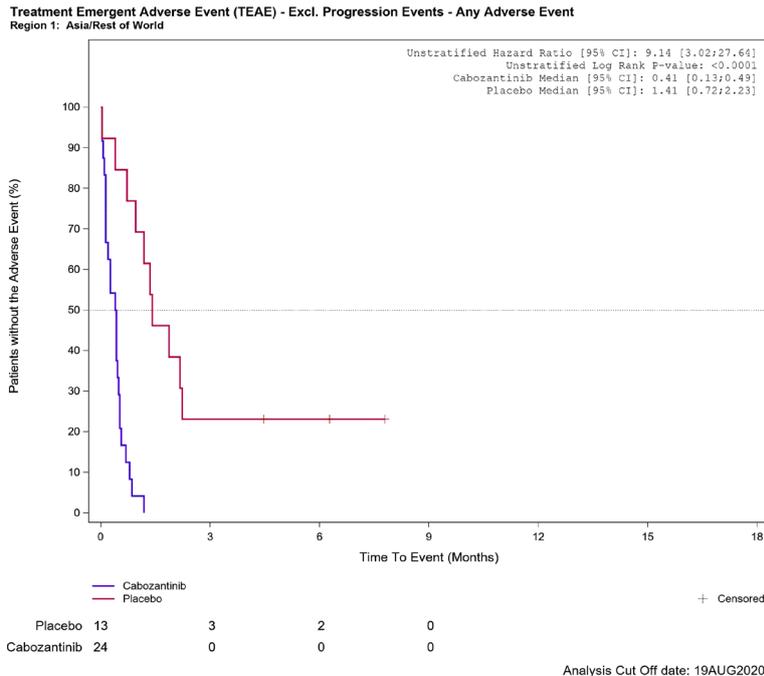


Abbildung G-140: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschtes Ereignis (UE) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geographische Region 1 (Asien / Rest der Welt) für Datenschnitt vom 19.08.2020 (CCO1), OITT-Population aus RCT (COSMIC-311) mit dem zu bewertenden Arzneimittel